



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

BEATRIZ LOPES DE VASCONCELOS

**CONSUMO DE ANTIDEPRESSIVOS E FATORES SOCIOECONÔMICOS
ASSOCIADOS: UM ESTUDO ECOLÓGICO NA PARAÍBA**

CUITÉ - PB

2022

BEATRIZ LOPES DE VASCONCELOS

**CONSUMO DE ANTIDEPRESSIVOS E FATORES SOCIOECONÔMICOS
ASSOCIADOS: UM ESTUDO ECOLÓGICO NA PARAÍBA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Yonara Monique da Costa Oliveira

CUITÉ - PB

2022

V331c Vasconcelos, Beatriz Lopes de.

Consumo de antidepressivos e fatores socioeconômicos associados: um estudo ecológico na Paraíba. / Beatriz Lopes de Vasconcelos. - Cuité, 2022.

44 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2022.

"Orientação: Profa. Dra. Yonara Monique da Costa Oliveira".

Referências.

1. Medicamentos. 2. Saúde mental. 3. Inibidores da recaptção de serotonina. 5. Farmacoepidemiologia. 6. Norepinefrina. 7. Medicamentos psicotrpicos. 8. Transtornos mentais. 9. Ansiedade. 10. antidepressivos. I. Oliveira, Yonara Monique da Costa. II. Título.

CDU 615.4(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE - CES
Rua Aprigio Veloso, 882, - Bairro Universitario, Campina Grande/PB,
CEP 58429-900 Telefone: (83) 3372-1900
Site: <http://ces.ufcg.edu.br>

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

BEATRIZ LOPES DE VASCONCELOS
CONSUMO DE ANTIDEPRESSIVOS E FATORES SOCIOECONÔMICOS ASSOCIADOS:
UM ESTUDO ECOLÓGICO NA PARAÍBA

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à avaliação para obtenção de grau Bacharel em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – Centro de Educação e Saúde.

Aprovado em: 25/03/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a. Yonara Monique da Costa Oliveira
(Orientadora) – UFCG

Prof.^a Dr.^a. Maria Emília da Silva Menezes
(Examinadora 1) – UFCG

Prof.^a Dr.^a. Andrezza Duarte Farias
(Examinadora 2) – UFPB



Documento assinado eletronicamente por **YONARA MONIQUE DA COSTA OLIVEIRA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 25/03/2022, às 17:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARIA EMILIA DA SILVA MENEZES, PROFESSOR 3 GRAU**, em 25/03/2022, às 19:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **ANDREZZA DUARTE FARIAS, PROFESSOR 3 GRAU**, em 29/03/2022, às 08:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufcg.edu.br/auten_cidade, informando o código verificador **2213613** e o código CRC **5A3F322B**.

Dedico este trabalho a Deus por não me deixar desistir e me fazer resistir a cada amanhecer. E aos meus pais, irmão e amigos, sem vocês essa vida seria apenas uma passagem.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, obrigada Deus, sem Sua ajuda, paciência e carinho, essa etapa da minha vida não estaria pronta. Obrigada, Nossa Mãe pela proteção e aconchego nas noites sem descanso.

Obrigada ao meu pai, José Clóvis de Vasconcelos, por tanto sacrifício e por ser o meu maior exemplo de um ser humano bom, se eu for metade do seu caráter, estarei satisfeita. À minha mãe, Maria das Vitórias Lopes de Vasconcelos, que me consolou nas tempestades e me mimou quando me via desesperada tentando escrever. Não poderia expressar um amor maior do que sinto, nem teria palavras no mundo para descrever o quanto sou grata a Deus por poder ser a filha de vocês.

Ao meu irmão, Rivaldo Lopes de Vasconcelos, que me distraiu quando estava nervosa, que aguentou 19 anos tendo que ser o caçula de uma irmã difícil de lidar, você é um guerreiro. À minha madrinha que se preocupou comigo diariamente, Claudete Costa.

Aos meus amigos, presentes que somente o CES poderia me dar, meus companheiros de caminhada: Gustavo Queiroga e Debóra Lays da Silva pelas crises de riso que me inundaram de alívio, pelas inúmeras ajudas, aprendizados e por estarem aqui quando precisei; Andresa e Andréia Casado por serem ótimas companheiras de estágio e de caminhada; Wanderleya Medeiros por ouvir horas de áudios desesperados e sempre manter a fé e me acalmar; Isadora Alves, colega orientanda, pela ajuda e pela troca de aprendizado; Maria Valéria Pereira e Giulia Belarmino por formarem o nosso trio 16.1; Elaine Porto e Maria Juciele Araújo, por serem amigas maravilhosas que tive o prazer de conhecer e por sempre me apoiar em tudo.

Obrigada a Rogério Macedo por sempre ficar ao meu lado e me ajudar em qualquer âmbito da minha vida. À Diescla Jéssica Araújo por ser minha parceira de conversas sérias e bobagens diárias, por não ter desistido de ouvir meus áudios sobre qualquer besteira e por me ajudar a seguir em frente quando estava indo mal.

Não poderia deixar de agradecer aos meus amigos de longa data: Erika Severiano por ter sido a minha melhor amiga a quase uma década e ainda me amar depois de tudo isso, por ter me presenteado com a melhor parte de si, obrigada por me dar a honra de ter Manuela como afilhada, prometo cuidar e amá-la eternamente; Vanessa Santos, Amanda Thays Silva, Cintia Lima, Maria Aparecida Sales, Mariana Leite e Richard Tarcísio Alves por serem as melhores amizades ao longo da minha vida.

Às minhas preceptoras: Anna Flávia Costa, por tanto conhecimento e alertas; Luzinete Priscila da Silva, por me ensinar a paixão das análises clínicas e tanto conhecimento, paciência e fé.

A todos das equipes de estágios, especialmente Mariselma Dinis, Érika Freire, Dr^o Stephenson Andriola, Dayse Lima, Júlio Costa, Jaciana Azevedo, Maria Lucielma, Marinalda Lima, Edelita Costa, por me acolherem com carinho, paciência e alegria.

Obrigada à Gabriel Rodrigues e Lucas Alberto Teixeira por me ensinarem o que é ter orgulho e resistência em busca dos meus sonhos, guardo no coração as palavras e sentimentos destes 7 anos com vocês.

Um obrigado especial às mulheres maravilhosas, formadoras da minha banca de avaliação: Dr^a Maria Emília da Silva Menezes, pelos conselhos, pronta aceitação e paciência; Dr^a Andrezza Duarte Farias, pela confiança e aceitação acolhedora.

À minha orientadora, Dr^a Yonara Monique da Costa Oliveira, a professora mais paciente, acolhedora, positiva e amável, obrigada pela honra da aceitação, aprendizado, acolhimento e me acalmar sempre com suas palavras que precisava ouvir. Obrigada por cada elogio, cada correção e cada luta diária ao meu lado.

Não poderia deixar de agradecer ao homem que me fez trilhar por esse caminho, meu querido professor de química, Frank Madson. Obrigada pela inspiração, por me mostrar o caminho o qual eu seguiria e me manteria, orgulho de ter tido um professor tão profissional e um ser humano incrível como você. Espero ser uma boa profissional como você foi para mim. Assim como os demais professores que me fizeram o que sou hoje.

Para finalizar, agradecer aos meus avós, Valdete Bento e José Inácio Lopes (*In Memoriam*), tudo até aqui foi por vocês, para mostrar que mesmo com a dor da ausência, ainda permanecem em mim, não importa quantos anos se passam. Espero que estejam orgulhosos da sua menina.

“Eu te seguirei aonde quer que fores”

(Lucas 9:57)

RESUMO

A prevalência dos transtornos mentais vem crescendo em todo o mundo, notadamente os transtornos de ansiedade e depressão, cujo tratamento farmacoterapêutico mais empregado é o uso de antidepressivos, com destaque para os Inibidores da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN). Apesar do grande consumo desses fármacos, no Brasil, apenas um deles está presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), disponibilizado pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica. O presente trabalho teve como objetivo analisar o consumo de medicamentos antidepressivos das classes dos ISRS e IRSN nos municípios que compõem a 4^o Região de Saúde da Paraíba correlacionando-os com indicadores socioeconômicos e de acesso a serviços de saúde. Realizando um estudo ecológico/observacional nos municípios escolhidos, correlacionando a venda de antidepressivos de primeira linha (medida DDD (dose diária definida)) com variáveis socioeconômicas e de acesso à saúde. Foi visto que os medicamentos com maior consumo foram os ISRS: escitalopram (DDD, 1.000 habitantes, dia de 37,38) e sertralina (DDD de 27,13). Os municípios com maior valor total de DDD/habitantes foram Picuí e Cuité. Evidenciou-se que os municípios com maiores rendas, taxa de envelhecimento da população e taxas de cobertura de saúde suplementar foram os que mais consumiram antidepressivos. Logo, é necessário um debate sobre a ampliação da disponibilização de antidepressivos destas classes no Sistema Único de Saúde, acolhendo a população que não possui poder aquisitivo para custear planos de saúde privados e aquisição desses medicamentos, para que se tenha um melhor cuidado da população.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia. Saúde Mental. Inibidores da Recaptação de Serotonina. Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina.

ABSTRACT

The prevalence of mental disorders has been growing worldwide, notably anxiety and depression disorders, whose most used pharmacotherapeutic treatment is the use of antidepressants, especially Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Reuptake Inhibitors and Noradrenaline (SNRI). Despite the large consumption of these drugs, in Brazil, only one of them is present in the National List of Essential Medicines (RENAME), made available by the Basic Component of Pharmaceutical Assistance. The present study aimed to analyze the consumption of antidepressant drugs of the SSRI and SNRI classes in the municipalities that make up the 4th Health Region of Paraíba, correlating them with socioeconomic indicators and access to health services. Conducting an ecological/observational study in the chosen municipalities, correlating the sale of first-line antidepressants (DDD measure (defined daily dose)) with socioeconomic and access to health variables. It was seen that the drugs with the highest consumption were the SSRIs: escitalopram (DDD, 1,000 inhabitants, day of 37.38) and sertraline (DDD of 27.13). The municipalities with the highest total value of DDD/inhabitants were Picuí and Cuité. It was evidenced that the municipalities with the highest incomes, population aging rate and supplementary health coverage rates were the ones that consumed the most antidepressants. Therefore, there is a need for a debate on expanding the availability of antidepressants of these classes in the Unified Health System, welcoming the population that does not have the purchasing power to pay for private health plans and the acquisition of these drugs, so that there is better care for the population.

Keywords: Pharmacoepidemiology. Mental health. Serotonin Reuptake Inhibitors. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Variáveis e seus bancos de dados.	198
Quadro 2- Apresentação e DDDs padronizados pela OMS de cada ISRS registrados no Brasil.....	276
Quadro 3- Apresentação e DDDs padronizados pelo OMS de cada IRSN registrados no Brasil.....	298
Quadro 4- Consumo de antidepressivos expresso em DDD/1.000 habitantes no período de 2020 e 2021 nos municípios da 4ª região de saúde da Paraíba.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Consumo de ISRS e ISRSN nos municípios da 4ª região de saúde da Paraíba, expresso em DDD por 1.000 habitantes, por dia.....	32
Tabela 2- Características sociodemográficas, econômicas e de acesso à saúde dos municípios da 4ª região de saúde da Paraíba.....	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Correlação entre o consumo de psicotrópicos das classes dos Inibidores Seletivos da recaptação de Serotonina (ISRS) e de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN) expresso em DDD por 1.000 habitantes, por dia e a renda per capita dos municípios da 4 ^o região de saúde da Paraíba.	34
Figura 2- Correlação entre o consumo de psicotrópicos das classes dos Inibidores Seletivos da recaptação de Serotonina (ISRS) e de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN) expresso em DDD por 1.000 habitantes, por dia e a taxa de envelhecimento (%) nos municípios da 4 ^o região de saúde da Paraíba.....	35
Figura 3- Correlação entre o consumo de psicotrópicos das classes dos Inibidores Seletivos da recaptação de Serotonina (ISRS) e de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN) expresso em DDD por 1.000 habitantes, por dia e a taxa de cobertura de plano de saúde (%) nos municípios da 4 ^o região de saúde da Paraíba.	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

ADT – Antidepressivos Tricíclicos

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APA – *American Psychological Association*

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema nico de Sade

DDD – Dose Diária Definida

DSM – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

FDA - *Food and Drug Administration*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDHM – ndice de Desenvolvimento Humano Municipal

IMAO – Inibidores da Monoaminoxidase

ISRN/ISRSN – Inibidores Seletivos da Recaptao de Serotonina e Noradrenalina/Norepinefrina

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptao de Serotonina

MAO-A – Monoamina Oxidase – frao A

Mg – Miligrama

NAT – Transportador de Noradrenalina

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS – Organizao Mundial de Sade

OPAS – Organizao Pan-Americana de Sade

PNAD – Pesquisa Nacional de Pesquisa por Domicílio

SERT – Transportador de Serotonina

SNGPC – Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados

SUS – Sistema Nacional de Sade

RENAME – Relao Nacional de Medicamentos Essenciais

TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada

TEPT – Transtorno de Estresse Pós-Traumático

TOC – Transtorno Obsessivo-Compulsivo

TP – Transtorno de Pânico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVO GERAL	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	METODOLOGIA	18
3.1	TIPO DE ESTUDO	18
3.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO	18
3.3	VARIÁVEIS DE ESTUDO E BANCO DE DADOS	18
3.4	COLETA DE DADOS	20
3.5	ANÁLISE DOS DADOS	20
3.6	ASPECTOS ÉTICOS	21
4	REFERENCIAL TEÓRICO	22
4.1	TRANSTORNOS MENTAIS E COMPORTAMENTAIS: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA	22
4.2	ANTIDEPRESSIVOS: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E EMPREGO NA PRÁTICA CLÍNICA	24
4.2.1	INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)	26
4.2.2	INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA (IRSN)	29
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	31
6	CONCLUSÕES	38
	REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais continuam crescendo em todo o mundo. Estima-se que 300 milhões de pessoas sofrem algum transtorno depressivo e, 800 mil dessas são propensas à comportamento suicida por ano, acometendo todas as idades. Menos de 10% desse número recebe tratamento adequado (OPAS, 2021). No Brasil, o Ministério da Saúde revelou que a ansiedade é o transtorno mental mais presente nos últimos anos – 86,5%, além da crescente proporção de depressão grave – com 16% (BRASIL, 2020c).

Há diversos tipos de transtornos, os mais importantes clinicamente são aqueles que necessitam de um tratamento para não impactar a vida de uma população. Nos transtornos ansiosos, destacam-se: transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico, transtorno de ansiedade social, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno obsessivo-compulsivo (ALMEIDA; CRUCIOL, 2014; CIPRIANI *et al.*, 2018).

Entre os transtornos depressivos, destacam-se: transtorno distímico, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo com início no pós-parto, transtorno de depressão menor, transtorno de depressão breve recorrente, depressão em comorbidade com transtorno psíquico, depressão com características atípicas e depressão com características melancólicas (TENG; DEMETRIO, 2011; WENDLER, 2020).

Diante do cenário epidemiológico, é imprescindível o acesso aos cuidados de saúde e aos serviços sociais capazes de proporcionar tratamento e apoio. O tratamento farmacoterapêutico mais empregado é o uso de antidepressivos de duas classes de fármacos de primeira linha desde os anos 1990: os inibidores da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN – duais). Ao longo dos anos, antidepressivos tricíclicos (ADT) e Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO) perderam espaço para os ISRS e para os IRSN, por apresentarem menos efeitos colaterais, ação neuroquímica mais específica e maior tolerância pelos pacientes portadores de transtornos depressivos (TENG; DEMETRIO, 2011; ALMEIDA; CRUCIOL, 2014; BRAUER *et al.*, 2021).

No Brasil, esses antidepressivos são representados por nove fármacos: cloridrato de fluoxetina, maleato de fluvoxamina, cloridrato de sertralina, cloridrato de paroxetina,

bromidrato de citalopram, oxalato de escitalopram e cloridrato de duloxetina, cloridrato de venlafaxina, succinato de desvenlafaxina (STAHL, 2014; BRASIL, 2020a). Porém, apenas o cloridrato de fluoxetina está presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que apresenta os medicamentos oferecidos em todos os níveis de atenção de saúde e nas linhas de cuidado do SUS, tendo como objetivo proporcionar transparência nas informações sobre o acesso aos medicamentos da rede. Dessa forma, desfavorecendo o tratamento de pessoas que não possuem condições de adquirir seus medicamentos com recursos próprios (BRASIL, 2020b)

Assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma análise de dados de vendas de medicamentos antidepressivos das classes dos ISRS e IRSN disponibilizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), correlacionando-os com indicadores socioeconômicos da população paraibana.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Conhecer o consumo de medicamentos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e de Serotonina e Noradrenalina (IRSN – Duais) nos municípios da 4ª região de saúde da Paraíba correlacionando-o com os indicadores socioeconômicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o consumo dos medicamentos psicotrópicos das classes dos ISRS e IRSN;
- Correlacionar o consumo desses medicamentos com fatores socioeconômicos e de acesso a serviços de saúde.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo do tipo ecológico, um método de estudo epidemiológico/observacional que procura avaliar como os contextos sociais e ambientais pode afetar a saúde de grupos populacionais (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003). A unidade de análise foram os municípios do estado da Paraíba que constituem a região correspondente à 4º Gerência de Saúde.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A Paraíba, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), é um estado localizado no Nordeste brasileiro, ocupando o 13º lugar de população residente, composto por 223 municípios. Possui uma densidade demográfica de 66,70 habitantes por km². Sua população estimada conta com 4.059.905 pessoas (ATLAS, 2021; IBGE, 2021). E a taxa de mortalidade por suicídio, em 2021, foi 5,54% (ATLAS, 2021).

O estado conta com 16 Regiões de saúde: Mata Atlântica, Piemonte de Borborema, Renascer do Brejo, Curimataú e Seridó Paraibano, Cariri Ocidental, Sertão Patos, Sertão Vale do Piancó, Alto Sertão, Sertão Univale, Vale dos Dinossauros, Sertão da Décima Região, Vale da Paraíba, Terra do Maringá, Vale do Mamanguape, Cariri Oriental e, Borborema. Sendo a 4º Região de saúde, escolhida para o estudo composta por 11 municípios: Baraúna, Barra de Santa Rosa, Cubati, Cuité, Damião, Frei Martinho, Nova Floresta, Nova Palmeira, Pedra Lavrada, Picuí e Sossêgo. Correspondendo a uma população de 103.182 pessoas (IBGE, 2021). O município de São Vicente do Seridó não foi englobado neste estudo devido falta de informações necessárias para análise.

3.3 VARIÁVEIS DE ESTUDO E BANCO DE DADOS

A principal variável de estudo foi a venda de medicamentos das classes dos ISRS e IRSN, expresso em DDD/1.000 habitantes, por dia, no período compreendido entre março de 2020 a março de 2021. Essa variável foi correlacionada com dados

socioeconômicos e de acesso a serviços de saúde dos municípios da 4ª Gerência de Saúde da Paraíba (quadro 1):

Quadro 1- Variáveis e seus bancos de dados.

Variável	Definição	Classificação Epidemiológica	Categoria	Banco de dados	Ano
Consumo de antidepressivos (DDD)/1000 habitantes	Dose Diária Definida	Dependente	Clínica	SNGPC	2020/ 2021
% de cobertura de plano de saúde complementar	Percentual da população que possui planos privados de saúde	Independente	Acesso a saúde	DATASUS	2017
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM)	Medida composta de indicadores de três dimensões do desenvolvimento humano: longevidade, educação e renda	Independente	Socioeconômica	IBGE	2021
Taxa de analfabetismo de pessoas com 25 anos ou mais de idade	Percentual de pessoas com 25 anos ou mais de idade que não sabem ler e escrever	Independente	Socioeconômica	CENSO	2010
Rendimento <i>per capita</i>	Indicador que mede o grau de desenvolvimento econômico de uma região	Independente	Socioeconômica	PNAD	2017
Taxa de envelhecimento	Relação entre o número de idosos e jovens numa certa região	Independente	Socioeconômica	CENSO	2010

Fonte: autoria própria, 2022.

Legenda: **DATASUS:** Departamento de Informática do SUS. **SNGPC:** Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados. **IBGE** – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **PNAD** – Pesquisa Nacional de Amostragem por domicílio.

3.4 COLETA DE DADOS

O processo de obtenção e coleta de dados se deu através de pesquisas em sistemas de informações disponibilizados para consulta através de órgãos oficiais e nacionais. Em seguida, foi construído um banco de dados com as variáveis de interesse, dos onze municípios paraibanos estudados utilizando para isso o programa Excel (Microsoft, 2020) (Quadro 1).

3.5 ANÁLISE DOS DADOS

Após a construção do banco de dados e sua devida revisão, procedeu-se ao cálculo da DDD para cada medicamento das classes dos ISRS e IRSN. A medida DDD é a dose média diária de manutenção para adultos considerando a principal indicação do medicamento em questão (WHO, 2017).

A análise do consumo ocorreu através do cálculo de DDD de cada medicamento, por município, assim como também para a região de saúde analisada, posteriormente correlacionando os dados de DDDs individuais e totais com as variáveis independentes de estudo.

A fórmula utilizada para calcular o DDD, por dia, por 1.000 habitantes da população de estudo foi:

$$\text{Dose Diária Definida} = \frac{\text{miligramas} \times 1000}{\text{DDD} \times \text{habitantes} \times 365}$$

Miligramas: corresponde à quantidade de miligramas do medicamento vendidas em um ano.

DDD: é a dose de manutenção média assumida por dia para um medicamento, fornecida pela *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*.

Habitantes: quantidade de pessoas de uma região.

Os dados foram expressos em valores absolutos. Foi realizado teste de normalidade de distribuição das variáveis de estudo, através do teste de *Shapiro-wilk* (amostras com $n < 30$). A partir da verificação da distribuição normal das variáveis,

realizou-se análise de correlação de *Pearson* entre a variável dependente (DDD/1.000 habitantes/ dia de ISRS e ISRSN) com as variáveis independentes, sendo considerado estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado com dados disponíveis em bancos de dados nacionais, com dados agregados, em que não é possível a identificação de indivíduos, desta forma dispensando-se a necessidade de consentimento do Comitê de Ética em Pesquisa.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 TRANSTORNOS MENTAIS E COMPORTAMENTAIS: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Existem diversos transtornos mentais, com manifestações diferentes entre si. Geralmente, são caracterizados por uma junção de pensamentos, emoções e comportamentos anormais, que podem afetar as relações interpessoais. Os transtornos mentais mais estudados são a depressão (BRAUER *et al.*, 2021), o transtorno afetivo bipolar, demência, deficiência intelectual e transtornos de desenvolvimento - incluindo o autismo, a ansiedade e a esquizofrenia (OPAS, 2021).

Dentre os transtornos mentais, a depressão ocupa a primeira posição mundial das condições mórbidas mais frequentes, estima-se que 300 milhões de pessoas são afetadas por essa condição. No mundo, transtornos depressivos e ansiosos estão dentre as principais causas de incapacidade de pessoas na vida adulta (CIPRIANI *et al.*, 2018). Mais mulheres sofrem de depressão que homens (TENG; DEMETRIO, 2011; WENDLER, 2020; OPAS, 2021). Os transtornos ansiosos, incluindo o transtorno de pânico e fobia social também entram nas primeiras categorias mundiais (OPAS, 2021).

Cerca de 10% da população mundial já teve, pelo menos, um episódio de depressão ao longo da sua vida. E, aproximadamente, 2,5% a 8% da população sofre ou já sofreu de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) (ALMEIDA; CRUCIOL, 2014).

Os transtornos mentais continuam crescendo, com impactos significativos sobre a saúde em todos os países do mundo (OPAS, 2021). No Brasil, o Ministério da Saúde reuniu informações sobre a saúde mental da população brasileira durante a pandemia de *Covid-19* e revelou que a ansiedade foi o transtorno mais presente nesse período. Foi verificada a elevada proporção de ansiedade (86,5%); uma moderada presença de transtorno de estresse pós-traumático (45,5%); e uma baixa proporção de depressão (16%) em sua forma mais grave (BRASIL, 2020c). Por isso, é imprescindível o acesso aos cuidados de saúde e aos serviços sociais capazes de proporcionar tratamento e apoio social.

A ansiedade é uma resposta normal perante ações e/ou situações estressantes. Essa resposta gera uma ação, que impulsiona a realização de tarefas simples do cotidiano

(SHALEV, 2009). Existem vários transtornos de ansiedade descritos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM – V): Transtorno do Pânico (TP) – com ou sem agorafobia; Transtorno ansioso social – ou, simplesmente, transtorno social; Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG); Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT); Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) (WENDLER, 2020). A partir do momento que essa ansiedade gera estímulo desproporcional e excessiva, torna-se uma condição patológica que necessita de tratamento (LENT, 2008; BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

O tratamento consiste no equilíbrio neuroquímico adjacente, com o objetivo de melhorar o desempenho e aproveitamento de intervenções psicoterápicas. O tratamento vai depender da avaliação clínica, faixa etária, sintomas apresentados e comorbidade do paciente. Na maioria dos transtornos ansiosos, a primeira escolha de tratamento farmacoterapêutico são os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN), sendo seguidos por Antidepressivos Tricíclicos (ADT) - em segunda linha, e os Inibidores da Monoamino Oxidase (IMAO) – em terceira linha de escolha (BALDWIN *et al.*, 2005; RAVINDRAN; STEIN, 2010; SUDAK, 2012; ALMEIDA; CRUCIOL, 2014).

A depressão é classificada como um tipo de transtorno de humor, assim como os transtornos bipolares, mas por sua vez é caracterizada por ser um transtorno unipolar (FDA, 2017; OPAS, 2021). De 3% a 11% da população mundial sofre de depressão ao ano, afetando a economia, devido aos prejuízos funcionais e os custos de tratamento. Aproximadamente, 30 a 50% desses casos, continuam sem tratamento (TENG; DEMETRIO, 2011).

Assim como na ansiedade, existem alguns tipos de transtornos depressivos: as Depressões atípicas; Depressão com características melancólicas; Transtorno disfórico pré-menstrual; Transtorno depressivo com início no pós-parto – que atinge 10% das parturientes; Transtorno depressivo menor; Transtorno depressivo breve recorrente; Depressão em comorbidade com transtornos psicológicos – como anorexia nervosa, bulimia nervosa, transtorno ansioso generalizado, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de pânico, transtorno de estresse pós-traumático e fobial social; e Transtorno distímico – também conhecido como neurose depressiva, que difere do transtorno depressivo por ter sintomas depressivos crônicos e menos severos por 2 anos (APA, 2002; FLECK *et al.*, 2003; STAHL, 2014; OPAS, 2021).

O tratamento dos transtornos dependerá da forma de depressão – leve, moderada ou grave, da faixa etária, sintomas, escolha e da adaptação do paciente (FLECK *et al.*, 2003; APA, 2005). Assim como no tratamento de transtornos ansiosos, os ISRS e IRSN são as primeiras escolhas para o tratamento farmacológico dos transtornos depressivos (CORDIOLI, 2000; STAHL, 2014; FDA, 2017).

4.2 ANTIDEPRESSIVOS: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E EMPREGO NA PRÁTICA CLÍNICA

Antidepressivos atuam aumentando a disponibilidade dos neurotransmissores envolvidos na regulação do humor no Sistema Nervoso Central (CORDIOLI, 2000; ALMEIDA; CRUCIOL, 2014). Em 1990, teve-se a primeira evidência de antidepressivo com efeito em controlar ataques de pânico, sendo usado no tratamento da ansiedade. Este fármaco foi a Imipramina – um antidepressivo tricíclico (TENG; DEMETRIO, 2011)

Antidepressivos tricíclicos (ADTs) são fármacos Inibidores Não Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina, usados para tratamento de transtornos ansiosos e depressivos (STAHL, 2014; WENDLER, 2020). Os ADTs apresentam boa eficácia devido à sua ação, aumentando a disponibilidade de serotonina e noradrenalina. Seu uso, porém, foi limitado em função do bloqueio de receptores de histamina, colinérgicos e alfa-adrenérgicos que acarretavam efeitos colaterais, levando ao possível risco de toxicidade e diminuindo a tolerabilidade ao tratamento (FDA, 2017).

Esses antidepressivos dividem-se em dois grupos: as aminas terciárias, como a imipramina, amitriptilina, trimipramina e doxepina; e as aminas secundárias desmetilimipramina, nortriptilina e protriptilina. Por muitos anos foram a primeira escolha para o tratamento de transtorno depressivo, porém, seus efeitos colaterais ainda eram um problema para a adesão do paciente ao tratamento farmacoterapêutico (MORENO; MORENO; SOARES, 2000; TENG; DEMETRIO, 2011).

Dentre seus efeitos colaterais mais problemáticos, estão: ansiedade, elevação de efeitos vasopressóricos relacionados às aminas simpatomiméticas, tremor, taquicardia, redução do apetite no início e ganho de peso posterior ao tratamento, interação com inibidores monoaminoxidase e triptofano, náusea, vômito, diarreia, insônia, sedação,

síndrome serotoninérgica e problemas relacionados a libido (MORENO; MORENO; SOARES, 2000; STAHL, 2014).

Os antidepressivos Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO) são eficazes na inibição da fração MAO-A, podendo ser reversíveis ou irreversíveis. São fármacos bastantes usados em transtornos ansiosos e em alguns depressivos. Seus principais usos são em tratamentos de fobia social, transtorno do pânico, depressão atípica, dor crônica, delírios de infestação, narcolepsia, anorexia, bulimia e transtorno obsessivo-compulsivo (STAHL, 2014; WENDLER, 2020). O principal exemplar de IMAO reversível para MAO-A é o Moclobemida. O Tranilcipromina é o único IMAO irreversível disponível no Brasil, tendo uma dose diária de 40 a 180 mg/dia (BRASIL, 2020a).

Em comparação com os ADTs, os IMAOs são mais tolerados em pacientes com depressão crônica e distímia, assim como em pacientes enfrentando transtornos bipolares com depressão anérgica (TENG; DEMETRIO, 2011).

Nos efeitos colaterais, os IMAOs têm menos incidência de causar disfunção sexual do que os ISRS, IRSN e ADTs, além de terem uma maior tolerabilidade em idosos. Em gestantes, causa anomalias congênicas e são absolutamente contraindicados para casos de comorbidade feocromocitoma e aneurisma intra-craniano, pacientes em tratamento com anti-hipertensivos pode causar hipotensão (ALMEIDA; CRUCIOL, 2014).

Ao longo dos anos, tanto os antidepressivos tricíclicos, quanto os IMAOs perderam espaço para os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e para os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN). Os chamados ISRS foram desenvolvidos nos anos 90, objetivando serem medicamentos antidepressivos com menos efeitos colaterais, ação neuroquímica mais específica e maior tolerância diante pacientes portadores de transtornos depressivos (YANG *et al.*, 2015; CIPRIANI *et al.*, 2018; WHO, 2019).

Os IRSN, chamados de duais, combinam a inibição do transportador de serotonina (SERT) e do transportador de noradrenalina (NAT) (STAHL, 2014), apresentando eficácia no tratamento de transtornos ansiosos, depressivos e diversas síndromes dolorosas (SMITH *et al.*, 2002; RASKIN *et al.*, 2003; STAHL, 2014).

Os antidepressivos são medicamentos cuja comercialização está sujeita a controle de acordo com a Portaria nº 344/98, pois essas substâncias agem no sistema nervoso central, podendo causar dependência física e/ou psíquica, necessitando assim de um controle mais rígido. São medicamentos com Receita de Controle Especial - Receita

tipo “C”, cuja cor é branca para medicamentos relacionados nas listas C1, sendo prescrita em duas vias: a primeira via da receita é retida na farmácia ou drogaria e a segunda fica com o paciente, tendo validade após prescrição de 30 dias. A quantidade máxima de prescrição por receita deve ser até para 60 dias de tratamento. Há um limite máximo de 3 substâncias por receita e a venda de até 5 ampolas por medicamento injetável. Os antidepressivos referidos nesse trabalho fazem parte da Lista de Substâncias Sujeitas a Controle Especial, “C1” (BRASIL, 1998).

4.2.1 Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)

Os chamados Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina foram desenvolvidos por volta dos primeiros anos de 1990 (CORDIOLI; GALLOIS; ISOLAN, 2015). Com o principal objetivo de diminuir os sintomas do transtorno depressivo maior, como a tristeza, atos de suicídio e retardo psicomotor (STAHL, 2014).

No Brasil, essa classe farmacêutica conta com seis fármacos registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): bromidrato de citalopram, cloridrato de fluoxetina, cloridrato de paroxetina, cloridrato de sertralina, maleato de fluvoxamina, oxalato de escitalopram (BRASIL, 2020a) (Quadro 2). Entretanto, apenas o cloridrato de fluoxetina (cápsula e comprimido – 20mg) está incluso no Componente Básico da Assistência Farmacêutica de Saúde do país (BRASIL, 2020b).

Os seis fármacos registrados possuem diferentes concentrações e apresentações, visando a melhor adaptação do paciente ao tratamento (BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b). Cada um deles possui um DDD, dose diária definida padronizada, disponibilizada pelo *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (WHO, 2017).

Quadro 2- Apresentação e DDDs padronizados pela OMS de cada ISRS registrados no Brasil.

ISRS	APRESENTAÇÃO	DDD (mg/dia)
BROMIDRATO DE CITALOPRAM	Comprimido revestido 20 e 40 mg	20
CLORIDRATO DE FLUOXETINA	Comprimido 20 mg	20
	Cápsula 10 mg e 20 mg	
	Cápsula LR 90 mg	
	Gotas 20 mg/mL	
CLORIDRATO DE PAROXETINA	Comprimido LC 12,5, 20 e 25 mg	20
	Comprimido revestido 10, 15, 20, 25, 30 e 40 mg	
CLORIDRATO DE SERTRALINA	Comprimido 25, 30, 75 e 100 mg	50
MALEATO DE FLUVOXAMINA	Comprimido 50 mg	100
	Comprimido 100 mg	
OXALATO DE ESCITALOPRAM	Comprimido 10 e 20 mg	10
	Gotas 10 mg/mL	

DDD = Dose Diária Definida

Fonte: Brasil, 2020a; Brasil, 2020b; OMS, 2018.

Ao longo das últimas décadas, tais psicofármacos (presentes na lista “C1”) são a escolha ao tratamento de primeira linha, logo ocupando o posto dos antidepressivos tricíclicos (CORDIOLI; GALLOIS; ISOLAN, 2015; FDA, 2017; WHO, 2017). As indicações clínicas para o uso dos ISRS vão muito além do transtorno depressivo maior, abrangendo particularmente diversos transtornos de ansiedade, bem como o transtorno disfórico-pré-menstrual, os transtornos alimentares, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e ansiedade generalizada (WENDLER, 2020).

O mecanismo de ação de tais substâncias varia de fármaco para fármaco. Tendo em comum a mesma característica farmacológica: a inibição seletiva e potente do transportador de serotonina, o SERT. Esses fármacos são biotransformados, principalmente, pelas enzimas CYP450 2D6, podendo influenciar no efeito de outros fármacos que também são metabolizados por tais enzimas (CORDIOLI, 2000; STAHL, 2014). Devido as suas diferenças, os medicamentos dessa classe farmacêutica são utilizados para diversos casos clínicos diferentes.

Bromidrato de citalopram - compreende dois enantiômeros, R e S, um sendo imagem especular do outro. A mistura desses enantiômeros é conhecida como citalopram racêmico e apresenta propriedades anti-histamínicas leves, que residem no enantiômero R. Tal fármaco é muito usado para casos de idosos que sofrem com transtornos de ansiedade e depressão atípica, devido sua pouca interação com outros medicamentos (STAHL, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Cloridrato de fluoxetina - foi o primeiro ISRS a ser usado em humanos, sendo utilizado para transtorno depressivo maior, bulimia, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de pânico – junto com benzodiazepínico (FDA, 2009; BRASIL, 2017). Além disso, a fluoxetina em doses altas também inibe a receptação de noradrenalina (STAHL, 2014). Esse tem sido o antidepressivo mais prescrito no mundo desde seu lançamento em 1988 (BARAKAT; HAMDY; ELBADR, 2018).

Cloridrato de paroxetina - possui uma boa atividade anti-muscarínica e sedativa, sendo utilizado em transtornos de ansiedade e em sua maioria, no transtorno de pânico. Também é utilizado no tratamento de depressão maior, TOC e fobia social. A interrupção abrupta desse medicamento causa sintomas de retirada (TENG; DEMETRIO, 2011).

Cloridrato de sertralina - tem uso em tratamento de TOC, fobia social, estresse pós-traumático e em formas mais graves da depressão, pois possui uma eficácia superior, quando comparada aos outros fármacos ISRS, em remissões, se usada em altas doses. Por outro lado, é o fármaco menos tolerado em transtornos ansiosos. Para o tratamento de pacientes idosos e polimedicados, recomenda-se o uso de sertralina e citalopram, devido seu baixo potencial de interações medicamentosas (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Maleato de fluvoxamina - é utilizado, principalmente, em pacientes com estado depressivo-ansioso, TOC e, devido não ter efeitos cardiotóxicos, logo ter uma boa segurança terapêutica, é muito utilizada em idosos (TENG; DEMETRIO, 2011).

Oxalato de escitalopram - com a retirada do enantiômero R do bromidrato de citalopram, obtém-se o escitalopram, essa mudança parece remover as propriedades anti-histamínicas. Além disso, *in vitro*, necessita de quatro vezes menos dose do que o citalopram para ter a dose efetiva (TENG; DEMETRIO, 2011).

Comparados com os antidepressivos tricíclicos, os efeitos colaterais dos ISRS são mais brandos, ajudando na adesão ao tratamento. Os efeitos colaterais mais comuns são: ansiedade, desconforto gástrico, cefaleia, diminuição do apetite, disfunção sexual, inquietude, insônia, nervosismo e tremores, dificuldade de concentração e raciocínio,

também pode desencadear a chamada síndrome serotoninérgica em uso de fluoxetina (CORDIOLI, 2001; BRASIL, 2017; BRAUER *et al.*, 2021).

4.2.2 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)

Os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN - Duais) combinam a inibição do transportador de serotonina (SERT) com vários graus de inibição do transportador de noradrenalina, o NAT (STAHL, 2014).

Os IRSNs apresentam eficácia bem estabelecida no tratamento de transtornos ansiosos, depressivos e diversas síndromes dolorosas (SMITH *et al.*, 2002; RASKIN *et al.*, 2003). Também podem ter maior eficácia do que os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina no tratamento dos sintomas vasomotores associados à perimenopausa (RASKIN *et al.*, 2003; STAHL, 2014).

No Brasil, existe três fármacos da classe dos IRSN: cloridrato de duloxetina, cloridrato de venlafaxina, succinato de desvenlafaxina (Quadro 3). Nenhum deles está incluso no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2020b). O cloridrato de duloxetina estava em avaliação na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) no ano de 2021 para tratamento de dores neuropática, porém seu pedido de incorporação ao SUS foi negado (CONITEC, 2021).

Quadro 3- Apresentação e DDDs padronizados pelo OMS de cada IRSN registrados no Brasil.

PRODUTO	FORMULAÇÃO/DOSE	DDD (mg/dia)
CLORIDRATO DE DULOXETINA	Cápsula 30 e 60 mg	60
CLORIDRATO DE VENLAFAXINA	Comprimido 37,5, 50, 70 e 150 mg	100
	Cápsula 37,5, 50, 75 e 150 mg	
SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA	Comprimido 50 e 100 mg	50

DDD = Dose Diária Definida.

Fonte: Brasil, 2020b; WHO, 2017.

Cloridrato de duloxetina - por ter maior grau de inibição do SERT, possui uma alta eficácia no tratamento de depressão grave (RASKIN *et al.*, 2003). Além de tratar

depressão com sintomas de dores físicas, neuropatia diabética, neuropatia periférica, fibromialgia, osteoartrite e dores lombares (STAHL, 2014). Dessa classe farmacêutica, esse medicamento possui a maior eficácia global, quando comparado aos medicamentos ISRS em casos de depressão grave (RASKIN *et al.*, 2003).

Cloridrato de venlafaxina - foi o primeiro antidepressivo nos Estados Unidos da América a ser usado em TAG, também possui ótima eficácia em depressão grave, devido seu efeito serotoninérgico em dosagens baixas e efeito noradrenérgico em dosagens mais altas (STAHL, 2014). Em altas doses há a diminuição de remissão dos sintomas dos transtornos depressivos e ansiosos. A venlafaxina inibe, em grau baixo, dopamina. Tendo ação na receptação de três monoaminas – serotonina, noradrenalina e dopamina. Por isso, é recomendável para tratamento de pacientes resistentes à ISRS (SMITH *et al.*, 2002; STAHL, 2014).

Succinato de desvenlafaxina - o metabólito ativo da venlafaxina, depois de ser biotransformado no Citocromo 2D6. A desvenlafaxina inibe mais o NAT do que o SERT, em comparação com a venlafaxina. Possui eficácia para sintomas vasomotores em perimenopausa (RASKIN *et al.*, 2003).

Nessa classe farmacêutica, os principais efeitos adversos são: boca seca, sudorese, constipação, disfunção urinária, constipação, alterações na visão, palpitações, perda da libido, hipotensão postural, taquicardia (ALMEIDA; CRUCIOL, 2014). A venlafaxina também pode apresentar náuseas, cefaleia, efeitos de retirada e aumento de pressão arterial, devendo ser evitado por pacientes idosos e/ou cardiopatas (STAHL, 2014).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Esta pesquisa foi realizada com informações disponíveis no SNGPC, com coletada dos dados de 12 meses – de março de 2020 a março de 2021, tendo como população escolhida os municípios da 4^o região de saúde da Paraíba. Ao longo desses meses, o consumo total de antidepressivos das classes dos ISRS e IRSN foi de 15.333.755 miligramas, sendo 10.545.180 ISRS e 4.788.575 IRSN.

O medicamento mais vendido na 4^o região de saúde foi o cloridrato de sertralina, em suas quatro concentrações – 25 mg, 50 mg, 75 mg e 100 mg, como pode ser visto no Quadro 4. Um total de 6.039.250 miligramas do medicamento foram dispensadas em farmácias da rede particular nos onze municípios, correspondendo a 27,13 DDD por 1.000 habitantes, por dia.

Quadro 4- Consumo de antidepressivos expresso em DDD/1.000 habitantes no período de 2020 e 2021 nos municípios da 4a região de saúde da Paraíba.

Medicamentos	Consumo em mg	DDD, por dia, por 1.000 habitantes
Sertralina	6.039.250	27,13
Venlafaxina	2.429.925	4,76
Fluoxetina	1.556.540	17,41
Escitalopram	1.438.820	37,38
Desvenlafaxina	1.193.700	5,51
Duloxetina	1.164.950	4,62
Paroxetina	955.350	11,02
Citalopram	532.720	6,96
Fluvoxamina	22.500	0,17

Fonte: BRASIL, 2020a.

Em um estudo conduzido durante os anos de 2008 a 2012 em Ribeirão Preto - Brasil, a sertralina foi um dos psicotrópicos mais consumidos, obtendo um DDD/1000hab/dia de 86,37, acima do recomendado pela OMS (WHO, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Uma justificativa para a sertralina ter sido o ISRS mais consumido é o posicionamento de instituições de saúde de reconhecimento internacional como o *Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência do Reino Unido*, a NICE, que recomenda os ISRS como tratamento de primeira linha dos transtornos depressivos e ansiosos (AZEVEDO; ARAÚJO; FERREIRA, 2016; MARS *et al.*, 2017). Também por

ser um dos mais amplos no tratamento de depressão e transtornos ansiosos, possuindo uma eficácia superior e baixo potencial de interações medicamentosas quando comparada aos outros fármacos ISRS (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

O maior DDD/1.000 habitantes obtido foi de 37,38, pertencendo ao oxalato de escitalopram, em suas concentrações de 10 mg, 15 mg, 20 mg e 20 mg/mL, ultrapassando o recomendado pela OMS, que seria DDD 10 (WHO, 2017). Já o medicamento com menor DDD pertence ao maleato de fluvoxamina, (Quadro 4).

Seria possível que o DDD do escitalopram tenha sido maior devido a sua eficácia em menor dose que a mistura racêmica desse fármaco, o citalopram, e pelo fato de sua pequena dosagem necessitar de menos titulação de doses, facilitando na adesão aos pacientes iniciantes (TENG; DEMETRIO, 2011). No estudo feito por Oliveira *et al.*, (2020), este medicamento também extrapolou o DDD recomendado, sendo o antidepressivo com maior DDD, de 12,22 (WHO, 2017).

Entre os antidepressivos com maior gasto público em Minas Gerais, destacou-se o cloridrato de fluoxetina, que teve um quarto dos recursos de 2010 a 2015 (BARBI; CARVALHO; LUZ, 2019). Lembrando, que a fluoxetina é o único antidepressivo da classe de Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina disponibilizado na RENAME (BRASIL, 2020b). Por esse motivo, esse medicamento não foi o de maior DDD, por dia, por 1.000 habitantes no presente estudo, devido sua disponibilidade gratuita. Ao contrário dos demais, que obtiveram altos resultados, como foi visto na Quadro 4.

Os demais antidepressivos estudados não ultrapassaram a DDD recomendada pela OMS.

Os municípios com maiores valores de DDD por dia, por 1.000 habitantes dos antidepressivos ISRS e IRSN foram os municípios de Picuí e Cuité (Tabela 1).

O antidepressivo do grupo dos ISRS mais consumido em Picuí acabou sendo o campeão de venda no quesito geral dos municípios, o oxalato de escitalopram, com DDD, por dia, por 1.000 habitantes de 6,58. No grupo de IRSN o maior DDD, por dia, por 1.000 habitantes foi o succinato de desvenlafaxina, 1,30 (Tabela 1).

Tabela 1- Consumo de ISRS e ISRSN nos municípios da 4ª região de saúde da Paraíba, expresso em DDD por 1.000 habitantes, por dia.

Medicamentos	Consumo DDD, por 1.000 habitantes											
	DDD total	DDD ISRS	DDD IRSN	Citalopram	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina	Fluvo-xamina	Escitalo-pram	Duloxetina	Venlafaxina	Desvenla-faxina
Baraúna	7,40	6,59	0,81	1,70	1,32	0,56	1,49		1,52	0,45	0,26	0,10
Barra de Santa Rosa	10,32	9,20	1,12	0,48	2,46	0,64	2,15		3,47	0,18	0,59	0,35
Cubati	3,75	3,63	0,12	0,14	0,81	0,32	0,91		1,45	0,04	0,02	0,06
Cuité	18,64	15,71	2,93	1,11	3,46	1,85	4,98	0,01	4,30	0,89	1,05	0,99
Damião	7,69	6,18	1,51	0,26	1,07	0,95	0,48		3,42	0,21	0,47	0,83
Frei Martinho	15,58	14,19	1,39	0,52	2,99	1,09	3,15	0,16	6,28	0,64	0,12	0,63
Nova Floresta	8,16	6,61	1,55	0,71	1,10	0,61	1,39		2,80	0,41	0,45	0,69
Nova Palmeira	5,56	5,17	0,39	0,67	0,20	0,51	0,98		2,81	0,31	0,00	0,08
Pedra Lavrada	8,89	7,73	1,16	0,09	0,53	1,49	2,87		2,75	0,26	0,42	0,48
Picuí	22,83	19,37	3,46	0,91	3,11	2,49	6,28		6,58	0,94	1,22	1,30
Sossego	6,14	5,69	0,45	0,37	0,36	0,51	2,45		2,00	0,29	0,16	

Fonte: Aatoria própria, 2022.

Os municípios com maiores valores de DDD por dia, por 1.000 habitantes dos antidepressivos ISRS e IRSN foram os municípios de Picuí e Cuité (Tabela 2).

O antidepressivo do grupo dos ISRS mais consumido em Picuí acabou sendo o campeão de venda no quesito geral dos municípios, o oxalato de escitalopram, com DDD, por dia, por 1.000 habitantes de 6,58. No grupo de IRSN o maior DDD, por dia, por 1.000 habitantes foi o succinato de desvenlafaxina, 1,30 (Tabela 2).

Analisando os municípios separadamente, por variáveis sociodemográficas, de saúde e econômica, pode-se afirmar que o maior Índice de Desenvolvimento Humano Municipal é o de Frei Martinho, tendo a menor população dentre todos os municípios estudados. Além de liderar o IDHM, Frei Martinho também ocupa o primeiro lugar de maior taxa de envelhecimento e a maior renda *per capita*, (Tabela 2).

Tabela 2- Características sociodemográficas, econômicas e de acesso à saúde dos municípios da 4ª região de saúde da Paraíba.

Município	População	IDHM	Renda <i>Per capita</i> (reais)	Taxa de envelhecimento (%)	Taxa de analfabetismo 25+ anos (%)	%plano de saúde complementar
Baraúna	5.033	0,558	211,36	10,31	36,25	0,16
Barra de Santa Rosa	15.607	0,562	233,51	10,38	47,17	1,23
Cubati	7.866	0,566	237,71	9,57	35,21	1,02
Cuité	20.331	0,591	284,57	11,53	40,27	1,69
Damião	5.409	0,521	182,89	8,84	51,68	0,17
Frei Martinho	2.989	0,641	405,38	13,81	36,94	1,24
Nova Floresta	10.614	0,601	287,45	11,18	36,47	1,16
Nova Palmeira	5.011	0,595	272,29	10,43	30,90	1,71
Pedra Lavrada	7.954	0,574	267,79	10,17	35,26	0,54
Picuí	18.737	0,608	326,53	10,06	31,21	1,89
Sossêgo	3.631	0,573	218,20	8,30	40,19	0,06

Fonte: ATLAS, 2010; ATLAS, 2017; IBGE, 2021.

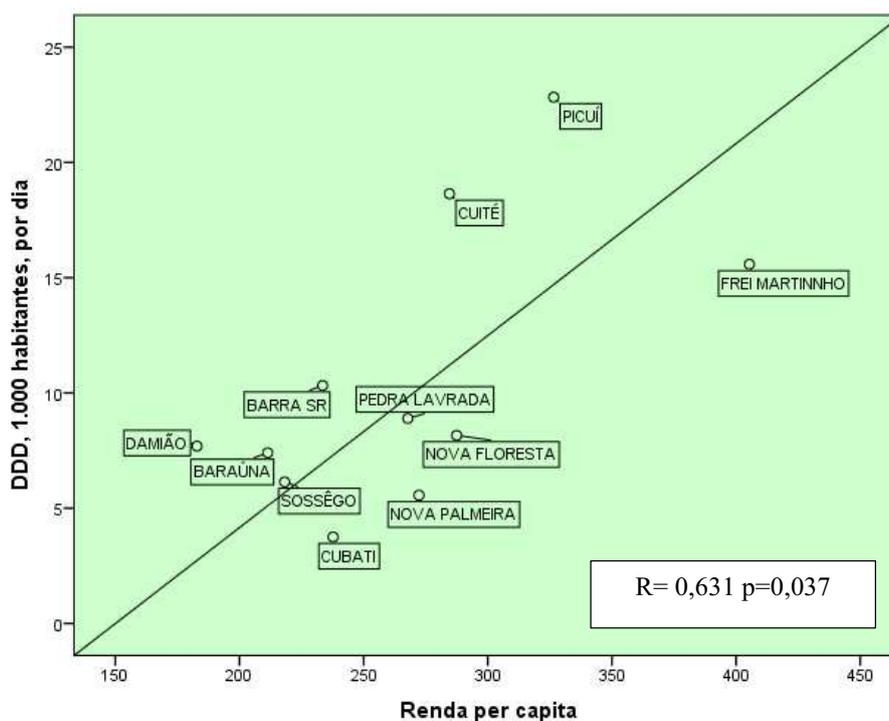
O município de Damião é o que mais possui pessoas analfabetas com 25 anos ou mais de idade, chegando a mais de 50% da população. Seguido por Barra de Santa Rosa, totalizando com quase 50%. Picuí está em primeiro lugar entre as cidades com mais pessoas cobertas por plano de saúde e Sossêgo ocupa a última posição, com apenas 0,06%. (Tabela 2).

Com os resultados obtidos até aqui mencionados, foi feita uma análise de correlação entre o consumo total de ISRS e IRSN dos municípios constituintes da 4ª Região de saúde da Paraíba com variáveis contextuais, apresentada nas Figuras 1, 2 e 3.

Na análise houve uma correlação estatisticamente significativa e forte entre o consumo destes psicotrópicos expressos pela DDD, por dia, por 1.000 habitantes e a renda média *per capita* dos municípios, a taxa de envelhecimento da população e a cobertura de saúde complementar.

A figura 1 que se refere à correlação entre DDD e renda *per capita*, mostra que a DDD foi maior para aqueles municípios que possuem maior renda *per capita* da sua população, destacando-se os municípios de Frei Martinho, Picuí e Cuité. Uma vez que apenas o cloridrato de fluoxetina é disponibilizado na Atenção Primária de Saúde, para aquisição dos demais antidepressivos, na maioria das vezes, é necessário pagar por eles na rede privada de saúde (BRASIL, 2020a). Logo, os indivíduos que habitam em municípios com maiores poderes aquisitivos podem arcar com a compra para a realização do tratamento.

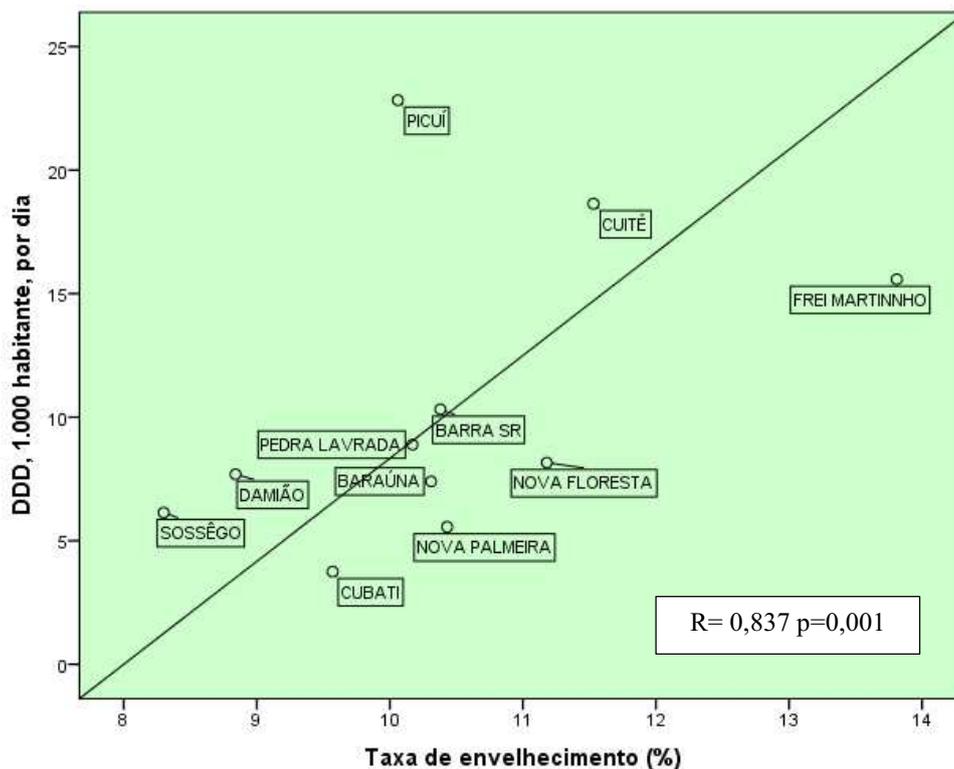
Figura 1- Correlação entre o consumo de psicotrópicos das classes dos Inibidores Seletivos da recaptação de Serotonina (ISRS) e de Serotonina e Noradrenalina (IRSN) expresso em DDD por 1.000 habitantes, por dia e a renda per capita dos municípios da 4ª região de saúde da Paraíba.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Na figura 2, a correlação foi feita com a taxa de envelhecimento da população, resultando em uma correlação positiva, ou seja, quanto maior a taxa de envelhecimento, maior o consumo de antidepressivo nos municípios analisados.

Figura 2- Correlação entre o consumo de psicotrópicos das classes dos Inibidores Seletivos da recaptção de Serotonina (ISRS) e de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN) expresso em DDD por 1.000 habitantes, por dia e a taxa de envelhecimento (%) nos municípios da 4ª região de saúde da Paraíba.

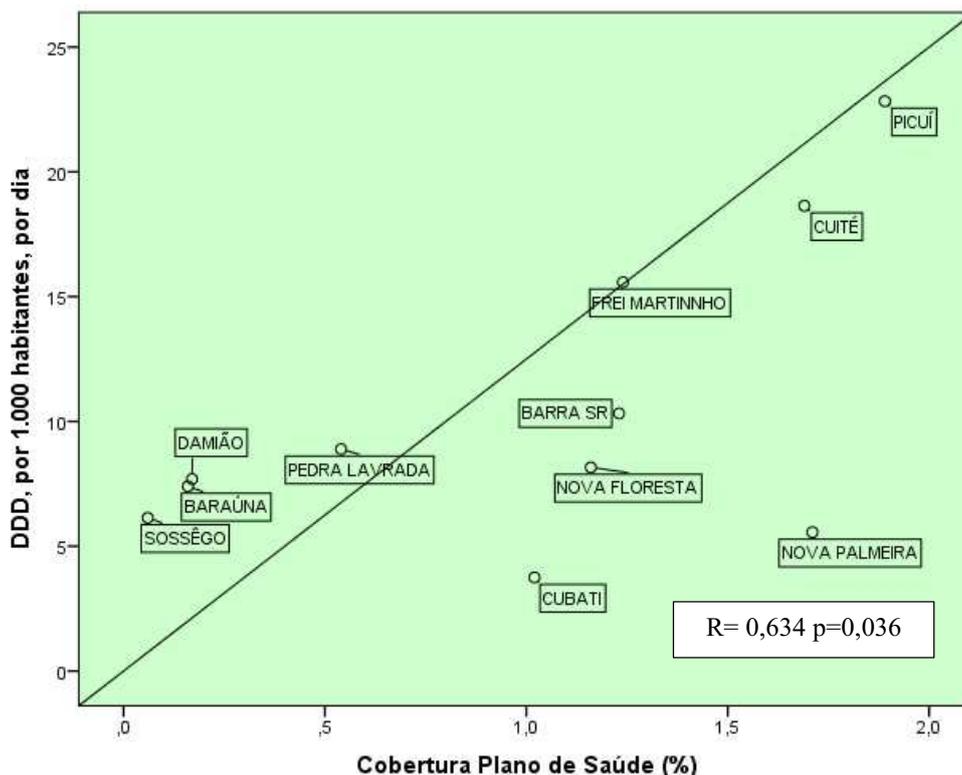


Fonte: Autoria própria, 2022.

Pesquisa realizada em São Paulo mostrou que quase 30% das prescrições médicas para idosos com transtornos depressivos e ansiosos são de antidepressivos (CORDEIRO *et al.*, 2020). Segundo Amâncio; Oliveira e Amâncio (2019), um dos principais fatores de vulnerabilidade e impacto na qualidade de saúde da classe etária idosa é a depressão. A elevação da ansiedade, do estresse e a baixa autoestima estão diretamente ligadas a alterações emocionais e psicossociais das pessoas idosas (OLIVEIRA *et al.*, 2018). Isso se deve à diminuição da vida ativa ao passar dos anos. O transtorno depressivo maior também é um dos fatores que mais impossibilita o idoso de ser ativamente social (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Na correlação demonstrada na Figura 3, usa-se como parâmetro a cobertura de pessoas por plano de saúde complementar, o resultado obtido foi que Picuí tem a maior cobertura e consumo de psicotrópicos, sugerindo que quanto maior for o acesso à saúde complementar, maior consumo de medicamentos antidepressivos.

Figura 3- Correlação entre o consumo de psicotrópicos das classes dos Inibidores Seletivos da recaptção de Serotonina (ISRS) e de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN) expresso em DDD por 1.000 habitantes, por dia e a taxa de cobertura de plano de saúde (%) nos municípios da 4ª região de saúde da Paraíba.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Estudo realizado com dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM 2013-2014), mostrou que apenas 23% dos psicotrópicos utilizados foram obtidos nas farmácias do SUS. Apesar dos avanços no acesso a medicamentos pelo SUS seja pela disponibilização em algum dos componentes da Assistência Farmacêutica ou pelos programas de copagamento como o Aqui Tem Farmácia Popular, o elenco de medicamentos psicotrópicos ainda é restrito (RODRIGUES *et al.*, 2020).

6 CONCLUSÕES

O estudo possibilitou analisar a saúde populacional e o impacto socioeconômico que atinge os municípios da 4ª Região de saúde ao longo de um ano, com correlações de variáveis importantes socialmente perante o consumo cada vez mais acentuado de antidepressivos. Também foi possível observar que os municípios analisados têm um alto consumo de medicamentos ISRS e IRSN, principalmente, na população idosa, proveniente de um impacto maior de transtornos ansiosos e depressivos na sociedade atual.

Os municípios com maiores índices de saúde e monetário consumiram mais psicotrópicos analisados, reforçando que estas classes de fármacos são mais acessíveis àqueles que podem pagar. Possibilitando uma diferença social e econômica dentre municípios de uma mesma região, impossibilitando tratamentos de primeira linha para transtornos ansiosos e depressivos para a parte mais carente da população.

A pesquisa trouxe uma resposta já esperada sobre a falta de opções de antidepressivos de maior consumo na população brasileira na atenção básica de saúde do país, sendo assim, necessário uma revisão na política de assistência farmacêutica, visando uma possível integração de novos antidepressivos de primeira linha no tratamento de transtornos ansiosos e depressivos no Sistema Único de Saúde.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J. R. C.; CRUCIOL, J. M. **Farmacologia e terapêutica clínica para a equipe de enfermagem**. São Paulo: Editora Atheneu. p.307-339, 2014.
- AMANCIO, T. G.; OLIVEIRA, M. L.C.; AMANCIO, V. S. Fatores que interferem na condição de vulnerabilidade do idoso. **Revista Brasileira de Geriatria Gerontologia**. 22(2): e180159, 2019.
- APA. American Psychiatric Association. **Diretrizes para tratamento de transtorno psiquiátricos**. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- APA. American Psychiatric Association. **Manual diagnóstico e estatística de transtorno mental**. 4. ed. (DSM-IV). Porto Alegre: Artmed, 2002.
- ATLAS. Atlas do Desenvolvimento Humano. **Consulta em tabela**. 2010. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/consulta/planilha>. Acesso em: 27 de dezembro de 2021.
- ATLAS. Atlas do Desenvolvimento Humano. **Consulta em tabela**. 2017. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/consulta/planilha>. Acesso em: 26 de fevereiro de 2022.
- ATLAS. Atlas do Desenvolvimento Humano. **Consulta em tabela**. 2021. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/consulta/planilha>. Acesso em: 15 de setembro de 2021.
- AZEVEDO, A. J. P.; ARAUJO, A. A.; FERREIRA, M. A. F. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. **Ciência e Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 83-90, jan. 2016.
- BALDWIN, D. S.; ANDERSON, I. M.; NUTT, D. J.; BANDELOW, B.; BOND, A.; DAVIDSON, J. R. British Association for

Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal Psychopharmacol.** 19(6):567-96, 2005.

BARAKAT, A.; HAMDY, M. M.; ELBADR, M. M. Uses of fluoxetine in nociceptive pain management: A literature overview. **European Journal of Pharmacology**, v. 829, p. 12-25, jun. 2018.

BARBI, L.; CARVALHO, L. M. S.; LUZ, T. C. B. Antidepressivos, ansiolíticos, hipnóticos e sedativos: uma análise dos gastos em Minas Gerais. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**. <https://doi.org/10.1590/S0103-73312019290407>. 2015.

BRANDÃO, M. L.; GRAEF, F. G. **Neurobiologia dos Transtornos Mentais**. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portal brasileiro de dados abertos. **Medicamentos registrados no Brasil**. Brasília, 2020a. Disponível em: <https://dados.gov.br/dataset/medicamentos-registrados-no-brasil>. Acesso em: 10 de setembro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. **Informações de Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/catalogo/sim.htm>. Acesso em: 16 de setembro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº344, de 12 de maio de 1998. Brasília, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2020: Rename 2020**. Brasília: Ministério da saúde, 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Ministério da Saúde divulga resultados preliminares de pesquisa sobre saúde mental na pandemia**. Brasília, 2020c. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/47527-ministerio-da-saude-divulga-resultados-preliminares-de-pesquisa-sobre-saude-mental-na-pandemia>. Acesso em: 06 de setembro de 2021.

BRAUER, R.; ALFAGEH, B.; BLAIS, J. E.; CHAN, E. W.; CHUI, C. S. L.; HAYES, J. F.; MAN, K. K.C. LAU, W. C. Y.; YAN, V. K. C.; BEYKLOO, M. Y.; WANG, Z.; WEI, L.; WONG, I. C.K. Psychotropic medicine consumption in 65 countries and regions, 2008–19: a longitudinal study. **Lancet Psychiatry**. 8:1071–82, 2021.

CIPRIANI, A.; FURUKAWA, T. A.; SALANTI, G.; CHAIMANI, A.; ATKINSON, L. Z.; OGAWA, Y.; LEUCHT, S.; RUHE, H. G.; TURNER, E. H.; HIGGINS, J. P. T.; EGGER, M.; TAKESHIMA, N.; HAYASAKA, Y.; IMAI, H.; SHINOHARA, K.; TAJIKA, A.; IOANNIDIS, J. P. A.; GEDDES, J. R. Eficácia comparativa e aceitabilidade de 21 medicamentos antidepressivos para o tratamento agudo de adultos com transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática e meta-análise de rede. **The Lancet**. 391: 1357-66, 2018.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Tecnologias demandadas**. 2021. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>. Acesso em: 07 de setembro de 2021.

CORDEIRO, R. C.; SANTOS, R. C.; ARAUJO, G. K. M.; NASCIMENTO, N. M.; SOUTO, R. Q.; CEBALLOS, A. G. C.; ALVES, F. A. P.; SANTOS, J. S. R. Mental health profile of the elderly community: a cross-sectional study. **Revista Brasileira de Enfermagem**. 73(1): e20180191, 2020.

CORDIOLI, A. V. **Psicofármacos: consulta rápida**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

CORDIOLI, A. V.; GALLOIS, C. B.; ISOLAN, L. **Psicofármacos: consulta rápida**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

CORDIOLI, A. V.; Principais efeitos colaterais das drogas antiobsessivas e seu manejo. **Brazilian Journal of Psychiatry**. Porto Alegre: Artmed, 2001.

COSEMS. Conselho de Secretarias municipais de saúde da Paraíba. **CIR**. Fonte: <https://cosemspb.org/cir/>. Acesso em 01 de março 2022.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. **Bula do medicamento Prozac: fluoxetine hydrochloride**. 2009. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/72878/download>. Acesso em: 29 de agosto de 2021.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. **Medicamentos aprobados por la FDA pueden ayadar com la depresion**. 2017, may. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/medicamentos-aprobadospor-la-fda-pueden-ayudar-con-la-depresion>. Acesso em: 26 agosto de 2021.

FLECK, M. P. A.; LAFER, B.; SOUGEY, E. B; DEL PORTO, J. A.; BRASIL, M. A.; JURUENA, M. F. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para tratamento da depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. 25(2):114-122, 2003.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Panorama da Paraíba**. 2021. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pb/panorama>. Acesso em: 06 de setembro de 2021.

LENT, R. **Neurociência da mente e do comportamento**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008.

LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia em Serviço de Saúde**, v.12 n.4 Brasília dez. 2003.

MARS, B.; HERON, J.; DAVIES, N. M.; MARTIN, R. M.; THOMAS, K. H.; GUNNELL, B. Influences on antidepressant prescribing trends in the UK: 1995–2011. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 52, n. 2, p. 193–200, fev. 2017.

MORENO, A. R.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**. 21 (suppl1). May, 2000. <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>.

OLIVEIRA, D. V.; FAVERO, P. F.; CODONHATO, R.; MOREIRA, C. R.; ANTUNES, M. D.; JUNIOR, J. R. A. N. Investigação dos fatores psicológicos e emocionais de idosos frequentadores de clubes de dança de salão. **Revista Brasileira de Geriatria Gerontologia**. <https://doi.org/10.1590/1981-22562017020.170089>, 2017.

OLIVEIRA, J. M. B.; VERA, I.; LUCCHESI, R. SILVA, G. C.; TOME, E. M.; ELIAS, R. A. Envelhecimento, saúde mental e suicídio. Revisão integrativa. **Revista Brasileira de Geriatria Gerontologia**.

<https://doi.org/10.1590/1981-22562018021.180014>, 2018.

OLIVEIRA, J. R. F.; VARALLO, F. R.; JIRÓN, M.; FERREIRA, I. M. L.; SIANI-MORELLO, M. R.; LOPES, V. D.; PEREIRA, L. R. L.

Consumption of psychotropic medications in primary healthcare in Ribeirão Preto, São Paulo State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**.

<https://doi.org/10.1590/0102-311X00060520>. 2020.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Organização Mundial de Saúde. **Depressão**. 2021. Disponível em:

<https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em 25 de agosto de 2021.

RASKIN, J.; GOLDSTEIN, D. J.; MALLINCKRODT, C. H.;

FERGUSON, M. B. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**. 64(10): 1237-1244, 2003.

RAVINDRAN, L.N.; STEIN, M. B. The pharmacologic treatment of anxiety disorder: a review of progress. **Journal of Clinical Psychiatry**. 71(7):839-54, 2010.

SHALEV, A. Y. Posttraumatic Stress Disorder and Stress-Related Disorder. **Psychiatric Clinics of North America**. 32:687-704, 2009.

SMITH, D.; DEMPSTER, C.; ELANVILLE, J.; FREEMANTLE, N.; ANDERSON, I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry**. 180: 396-404, 2002.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

SUDAK, D. M. **Combinando terapia cognitivo-comportamental e medicamentos: uma abordagem baseada em evidências**. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TENG, C. T.; DEMETRIO, F. N. **Psicofarmacologia Aplicada: manejo prático dos transtornos mentais**. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu. 85-158 p., 2011.

WENDLER, E. M. **Psicofarmacologia**. Curitiba: Contentus, 57-71 p., 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ATC/DDD index. Nervous system**. 2019. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06A. Acesso em 08 de fevereiro de 2022.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for ATC Classification and DDD assignment 2018**. Oslo, Noruega: World Health Organization, 2017. Acesso em 08 de fevereiro de 2022.

YANG, L. ZHAO, Y.; WANG, Y.; LIN, L.; ZHANG, X.; LI, B.; CUI, R. The Effects of Psychological Stress on Depression. **Current Neuropharmacology**, v. 13, n. 4, p. 494–504, 2015.