

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white. The logo is set against a dark blue rectangular background.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 12/2014

Eficácia e segurança de sertralina e citalopram para o tratamento de depressão

*Efficacy and safety of sertraline and citalopram
for the treatment of depression*

*Eficacia y seguridad de sertralina y citalopram
en el tratamiento de la depresión*

**Belo Horizonte - MG
Setembro - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2014. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Júlia de Paula Penna Palhares
Programa de Pós Graduação em
Medicamentos e Assistência Farmacêutica
PPGMAF/UFMG

Sarah Nascimento Silva
Programa de Pós Graduação em
Medicamentos e Assistência Farmacêutica
PPGMAF/UFMG

Revisão Técnica:

Augusto Afonso Guerra Junior
CCATES/UFMG

Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Fraca a favor da tecnologia.

Tecnologia: Sertralina e citalopram.

Indicação: Depressão moderada ou grave.

Caracterização da tecnologia: A sertralina e o citalopram fazem parte do grupo de antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (IRSR). Esses medicamentos aumentam a quantidade de serotonina na fenda sináptica, aumentando, portanto, a estimulação sináptica e a atividade serotoninérgica no organismo.

Pergunta: Os medicamentos citalopram e sertralina são mais eficazes para o tratamento da depressão maior em adultos que a fluoxetina?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases Medline (via Pubmed), *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *The Cochrane Library* e LILACS. Buscaram-se revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos que comparassem a eficácia e segurança dos medicamentos sertralina e citalopram comparados à fluoxetina para o tratamento de depressão moderada ou grave. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE. Avaliações de Tecnologias de Saúde e guias terapêuticos foram pesquisadas em sites de agências internacionais e na Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em saúde.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas sete RS, sendo seis com metanálise. Na avaliação da eficácia, os resultados das RS demonstraram uma discreta superioridade da sertralina frente à fluoxetina e não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre a fluoxetina e citalopram. Quanto à segurança, grande parte dos estudos se mostrou inconclusiva ou levemente favorável à fluoxetina. Em relação às taxas de abandono do tratamento, os resultados encontrados não foram estatisticamente significantes, o que nos leva a concluir que não há diferença entre os medicamentos. A maioria das RS apresentou evidência de baixa qualidade e todas contribuíram para uma recomendação fraca a favor da sertralina. Foram incluídos quatro guias terapêuticos que não fizeram distinções entre os medicamentos da classe dos IRSR.

Recomendações: Considerando que grande parte dos resultados encontrados apresentavam limitações e dados inconclusivos, recomenda-se que a fluoxetina seja o medicamento de primeira escolha para o tratamento da depressão grave ou moderada, uma vez que seu perfil se assemelha ao das tecnologias avaliadas e é disponibilizada pelo SUS. Caso não haja resposta adequada ao tratamento com a fluoxetina e ainda se deseje manter o uso de um IRSR, a sertralina poderia ser utilizada.

ABSTRACT

Intensity of recommendations: Weak in favor of the technology.

Technology: Fluoxetine, sertraline and citalopram.

Indication: Moderate or major depression.

Characterization of the technology: Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants increase the amount of serotonin in the synaptic cleft, thus increasing synaptic stimulation and serotonergic activity in the body.

Question: Are citalopram and sertraline more effective than fluoxetine for the treatment of major depression in adults?

Search and analysis of scientific evidence: We searched Medline (via Pubmed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library and LILACS databases for systematic reviews (SR) of clinical trials that compared the efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and citalopram for moderate or major depression. Quality of the evidence and strength of recommendation were evaluated using the GRADE system. We searched for Health Technology Assessments and therapeutic guides in international agencies and websites in the Brazilian Network for Health Technology Assessment.

Summary of results of selected studies: We included seven SR, six with meta-analysis and one without. Assessing the effectiveness, the results of RS demonstrated a slight superiority of sertraline and fluoxetine front no statistically significant differences were observed between fluoxetine and citalopram. As for safety, most studies proved inconclusive or slightly favorable to fluoxetine. Compared to rates of noncompliance, the results were not statistically significant, we conclude that there is no difference between the drugs. Most RS showed evidence of low quality and all contributed to a weak recommendation in favor of sertraline. Four treatment guidelines were included. Their authors made no distinction between the SSRI medicines.

Recommendations: Considering that most of the results had limitations and inconclusive data, it is recommended that further research is made, focusing on the comparison of SSRI drugs among themselves, expecting that new publications increase the strength and quality of evidence available for decision making .

RESUMEN

Intensidad de las recomendaciones: Débil a favor de la tecnología.

Tecnología: Fluoxetina, sertralina y citalopram.

Indicación: Depresión moderada o grave.

Caracterización de la tecnología: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aumentan la cantidad de serotonina en la hendidura sináptica, lo que aumenta la estimulación sináptica y la actividad serotoninérgica en el cuerpo.

Pregunta: ¿Las drogas citalopram y sertralina son más eficaces para el tratamiento de la depresión mayor en adultos que la fluoxetina?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsquedas en las bases de datos Medline (via Pubmed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *The Cochrane Library* y en LILACS para encontrar revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos que compararon la eficacia y la seguridad de la fluoxetina, la sertralina y el citalopram para la depresión moderada o grave. La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se evaluaron utilizando el sistema GRADE. Evaluación de Tecnologías Sanitarias y las guías terapéuticas fueron encuestados en las agencias y sitios web internacionales de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se incluyeron siete RS, seis con meta-análisis. La evaluación de la eficacia, los resultados de RS demostraron una ligera superioridad de la sertralina en comparación con la fluoxetina y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la fluoxetina y citalopram. En cuanto a la seguridad, la mayoría de los estudios no fueron concluyentes o ligeramente favorable a la fluoxetina. En comparación con las tasas de incumplimiento, los resultados no fueron estadísticamente significativos, se concluye que no hay ninguna diferencia entre los medicamentos. La mayoría de RS mostraron evidencia de baja calidad y contribuyeron a una recomendación débil a favor de la sertralina. Cuatro guías de tratamiento fueron incluidos e no hicieron distinción entre la clase de medicamentos ISRS.

Recomendaciones: Teniendo en cuenta que la mayoría de los resultados tenía limitaciones y datos no concluyentes, se recomienda la realización de más investigaciones, centrándose en la comparación de fármacos ISRS entre ellos, esperándose que nuevas publicaciones aumenten la fuerza y la calidad de la evidencia disponible para la toma de decisiones.

SUMÁRIO

1. CONTEXTO.....	6
3. INTRODUÇÃO	8
3.1. Epidemiologia e etiologia da doença	9
3.2. Diagnóstico.....	10
3.3. Escalas de Avaliação	11
3.3.1. Escala de Hamilton: Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D).....	12
3.3.2. Escala de Montgomery e Asberg: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	12
3.4. Opções de tratamento	13
3.4.1. Medidas não-farmacológicas	13
3.4.2. Medidas farmacológicas.....	13
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	19
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	21
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	23
7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	26
7.1. Descrição dos estudos.....	26
7.2. Resultados.....	28
7.2.1. Resultados de eficácia.....	29
7.2.2. Ocorrência de eventos adversos.....	30
7.2.3. Abandono do tratamento	30
7.3. Avaliações de Tecnologias de Saúde e guias terapêuticos	34
8. RECOMENDAÇÕES	35
REFERÊNCIAS.....	37
ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	40

1. CONTEXTO

Em 2014, o Ministério Público de Minas Gerais solicitou à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança dos medicamentos citalopram e sertralina para o tratamento de pacientes com depressão em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento destes medicamentos no Estado. A SES/MG encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM) para desenvolver essa avaliação.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo desse Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança dos medicamentos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) citalopram e sertralina versus fluoxetina para depressão moderada ou grave.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

População	Pacientes adultos diagnosticados com depressão
Intervenção	Citalopram Sertralina
Comparação	Fluoxetina
Desfechos	Primário: eficácia Secundários: eventos adversos e abandono do tratamento

Pergunta: Os medicamentos citalopram e sertralina são mais eficazes para o tratamento da depressão maior em adultos que a fluoxetina?

3. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a depressão como uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo estando associada a altos índices de comorbidades médicas e mortalidade prematura. A doença é definida como um transtorno mental comum, caracterizado por tristeza, perda de interesse, ausência de prazer, oscilações entre sentimentos de culpa e baixa autoestima, abrangendo ainda distúrbios do sono ou do apetite (OMS, 2008).

Apesar de a depressão ter sido reconhecida como doença há menos de 50 anos, o número de caso é expressivo em todo o mundo. Os gastos com o tratamento, implicação na qualidade de vida e produtividade despertam o interesse de pesquisadores da saúde e da economia, já que a doença envolve alto custo social e econômico para a sociedade (GONÇALVES, 2011).

Um estudo recente que reuniu dados de 18 países, incluindo o Brasil, revelou que os transtornos depressivos são uma das grandes preocupações em todo o mundo e seu acometimento possui forte ligação com as condições sociais da população. O estudo apontou a maior prevalência dos episódios de depressão maior, nos últimos 12 meses, para o Brasil (10,4%) e a menor para o Japão (2,2%) e ainda maior prevalência da doença entre as mulheres, cerca de duas vezes maior que entre os homens (BROMET *et al.*, 2011).

A duração média de um episódio de depressão maior é de aproximadamente 20 semanas e cerca de 12% dos pacientes têm um curso crônico sem remissão de sintomas (JUDD, 1997).

A síndrome depressiva é classificada em unipolar quando as alterações de humor estão sempre na mesma direção. No distúrbio afetivo bipolar, o quadro se alterna entre os sintomas de depressão e mania, em que os comportamentos são opostos ao da depressão, tal como irritabilidade, impaciência e agressividade (DALE, 2007).

3.1. Epidemiologia e etiologia da doença

Segundo a OMS, pelo menos 350 milhões de pessoas vivem com depressão no mundo. A prevalência da depressão varia entre 8 a 12% na maioria dos países. São fatores de risco para a doença o gênero – a depressão é duas a três vezes mais comum nas mulheres do que nos homens; desigualdades econômicas e sociais; fatores genéticos; exposição à violência e presença de outras doenças crônicas associadas (OMS, 2012).

No Brasil, um estudo multicêntrico realizado nas capitais São Paulo, Rio de Janeiro, Fortaleza e Porto Alegre estimou a prevalência de doenças mentais nestas cidades, incluindo a depressão. Em São Paulo e no Rio de Janeiro, a prevalência encontrada para a depressão foi de 25%, enquanto em Fortaleza foi de 31% e em Porto Alegre foi 21,4%. O estudo ainda encontrou associação entre a prevalência da depressão e o gênero (mais prevalente em mulheres) e o nível econômico, apresentando prevalência maior nos grupos com menor renda (GONÇALVES *et al.*, 2014).

Uma causa específica para os transtornos depressivos ainda não foi definida e estudos sugerem uma etiologia multifatorial (HALVERSON & BIENENFELD, 2011). As hipóteses mais aceitas permeiam por fatores genéticos, ambientais, distúrbios na função hipotalâmica e de neurotransmissão, processos inflamatórios, neurodegenerativos e lesões vasculares (REBRATS, 2012).

Estudos com famílias e gêmeos indicam a existência de um componente genético para depressão tanto unipolar quanto bipolar. Estima-se que este componente genético represente cerca de 40% da susceptibilidade para desenvolver depressão unipolar (LAFER E VALLADA, 1999).

Apesar de o genótipo poder estar relacionado à vulnerabilidade da depressão, ele não é um fator determinante. A depressão requer fatores não genéticos para desenvolver-se. O estresse precoce, como por exemplo, trauma na infância, pode predispor indivíduos à depressão maior ao longo da vida, alterando o limiar ao estresse e à resposta a estímulos negativos (KRISHNAN, 2012).

A teoria mais sustentada para a depressão é a hipótese bioquímica, que correlaciona o déficit de monoaminas em certos locais do cérebro à depressão. As monoaminas atuam como neurotransmissores excitatórios no sistema nervoso central e se diferenciam em sua composição química. As principais monoaminas são a dopamina, a noradrenalina e a serotonina (DALE, 2007).

O efeito da serotonina está relacionado a alterações fisiológicas e importantes efeitos no humor. Baixos níveis deste neurotransmissor estão associados ao quadro de depressão. A partir desta observação foram desenvolvidos os medicamentos inibidores da recaptação de serotonina (DALE, 2007).

3.2. Diagnóstico

A classificação dos transtornos depressivos segue critérios de publicações da área médica padronizados internacionalmente. A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) é publicada pela OMS a fim de padronizar a codificação de doenças, fornecendo códigos e uma grande variedade de sinais, sintomas, aspectos anormais, queixas, circunstâncias sociais e causas externas para uma determinada doença. Sua primeira versão foi aprovada em 1893 e desde 1950 a OMS assumiu a responsabilidade por sua publicação. A revisão mais atual, o CID-10, está vigente desde 1993 e sofre atualizações anuais (CBCD, 2014).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM, do inglês *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) foi criado em 1952 pela Associação Psiquiátrica Americana. A versão mais atual DSM-V foi lançada em 2013, porém a maioria dos estudos se baseia na quarta revisão, que ainda é referência no diagnóstico dos transtornos mentais (APA, 2014). A classificação dos transtornos depressivos é descrita no CID-10 e DSM-IV de formas diferenciadas, conforme apresentado no Quadro 2.

Quadro 2. Classificação da depressão segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde-CID-10 e o Manual estatístico de transtornos mentais -DSM-IV

Compêndio	Classificação da depressão		
<p>CID-10</p>	<p>Episódios depressivos F32</p> <p>Leve Moderado Grave Grave com sintoma psicótico</p>	<p>Transtorno depressivo recorrente F33</p> <p>Leve Moderado Grave Grave com sintoma psicótico</p>	
<p>DSM-IV</p>	<p>Transtorno depressivo maior (TDM) 296. xx</p> <p>Episódio único ou recorrente</p>	<p>Transtorno Distímico 300.4 (difere do TDM ao caracteriza-se por sintomas depressivos crônicos e menos graves, presentes por muitos anos) Tipo de início: precoce ou tardio Presença ou ausência de características atípicas</p>	<p>Transtorno depressivo sem outra especificação (SOE) - 311</p>

3.3. Escalas de Avaliação

As escalas de avaliação são utilizadas para mensurar e caracterizar um fenômeno, isto é, traduzem o fenômeno clínico em informações objetivas e quantitativas. As informações obtidas pelas escalas de avaliação podem auxiliar no diagnóstico, documentar o estado clínico do paciente deprimido ou complementar informações do paciente que passou por uma avaliação clínica prévia (MORENO & MORENO, 1998).

As escalas de avaliação de estados depressivos geralmente descrevem características dos pacientes, indicando os sintomas presentes ou ausentes no quadro clínico e avaliam as mudanças que se operam no curso do tratamento. Há várias escalas de avaliação da depressão e as mais utilizadas são a escalas Hamilton e de Montgomery & Asberg. Ambas têm sido utilizadas em pesquisas para estabelecer o critério clínico de inclusão, as medidas de evolução ou de recuperação de um episódio depressivo (SNAITH, 1993).

3.3.1. Escala de Hamilton: Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)

A escala de Hamilton é uma escala projetada para ser utilizada em doentes previamente diagnosticados com depressão a fim de avaliar quantitativamente a gravidade dos sintomas do paciente e as alterações do quadro clínico com o passar do tempo. Os dados são coletados através de uma entrevista clínica e podem ser adicionadas informações de fontes secundárias. As 17 perguntas do formulário e são possíveis de três a cinco respostas com valores entre 0-2 ou 0-4. A pontuação total varia de 0 a 52 e para a classificação dos pacientes recomenda-se utilizar os seguintes cortes: não deprimido (0-7); depressão leve/menor (8-13); depressão moderada (14-18); depressão grave (19-22); depressão grave acima de 23. A resposta ao tratamento é avaliada como a redução superior ou igual a 50% dos escores da contagem inicial da escala. A resposta parcial corresponde à redução de 25-49% nos escores e não há resposta em reduções inferiores a 25% (HAMILTON, 1960; MORENO & MORENO, 1998).

3.3.2. Escala de Montgomery e Asberg: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Os autores selecionaram os itens mais frequentes da Escala de Avaliação Psicopatológica resumida (CPRS, do inglês *Comprehensive Psychopathological Rating Scale*), e verificaram sua correlação, chegando assim nos 10 itens que constituiram a escala final (MONTGOMERY & ASBERG, 1979).

A MADRS avalia os principais sintomas do transtorno depressivo, tal como tristeza, redução do sono, lassidão, pessimismo e pensamentos suicidas. Seus itens incluem aspectos biológicos, cognitivos, afetivos e comportamentais. É considerada uma escala de alta validade aparente por apresentar todos os sintomas essenciais da depressão além dos estudos que comprovam validade e confiabilidade da escala. (MONTGOMERY & ASBERG, 1979; MORENO & MORENO, 1998).

Existe correlação positiva e significativa entre as avaliações pelas escalas HAM-D e MADRS, indicando que ambas avaliam a intensidade dos sintomas depressivos no mesmo sentido e são úteis para a avaliação da gravidade de quadros depressivos. (MONTGOMERY & ASBERG, 1979; MORENO & MORENO, 1998).

3.4. Opções de tratamento

O tratamento da depressão é realizado com medidas não-farmacológicas associadas ou não a um medicamento. A escolha do tipo de tratamento varia de acordo com o diagnóstico médico e a resposta do paciente.

3.4.1. Medidas não-farmacológicas

Dentre as medidas não-farmacológicas para o tratamento da depressão, o National Health Service (NHS), sistema de saúde britânico, recomenda a prática de exercícios físicos e a terapia em grupo ou individual (NHS, 2014).

3.4.2. Medidas farmacológicas

As diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (FLECK, 2009) não recomendam o uso de antidepressivos para o tratamento de episódios depressivos leves, somente para os episódios moderados a graves. De acordo com o NHS, o tratamento farmacológico da depressão é indicado apenas para os casos de depressão grave (NHS, 2014). Já a OMS considera a possibilidade de inclusão de medicamentos no tratamento de pessoas diagnosticadas com depressão moderada a grave (WHO, 2014).

Os primeiros medicamentos antidepressivos a serem utilizados clinicamente foram os inibidores da monoamina oxidase (IMAO). A monoamina oxidase (MAO) é uma das enzimas responsáveis por degradar neurotransmissores, logo, sua inibição causa a elevação das quantidades de serotonina, dopamina e adrenalina disponíveis na fenda sináptica. Estes antidepressivos, porém, causam efeitos adversos mais graves e mais frequentes que as outras classes. A inibição da MAO no trato gastrointestinal pode

levar a crise hipertensiva grave, acidente cerebrovascular e em alguns casos até morte. Além disso, eles podem causar hipotensão ortostática, síncope e as reações adversas comuns também aos outros antidepressivos, como efeitos anticolinérgicos, taquicardia, disfunção sexual e edema periférico. Devido a pouca segurança associada ao uso dos IMAO, eles são pouco utilizados hoje, ficando restritos às pessoas que não apresentaram respostas positivas a outros tratamentos ou com depressões atípicas (REBRATS, 2012; DALE, 2007).

Em seguida, surgiram no mercado os antidepressivos tricíclicos (ADT). Esta classe de medicamentos ainda é muito utilizada clinicamente e possui vários representantes registrados para comercialização no Brasil: amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina e nortriptilina (PERRY, 1996; JOFFE, 1996; ANDERSON, 2000 apud GIUSEPPE *et al.*, 2009; BRATS, 2012). Assim como os IMAO, os ADT também apresentam muitas reações adversas associadas ao seu uso. Entre elas, podemos citar boca seca, gosto metálico na boca, constipação, tontura, taquicardia, palpitações, visão borrada, hipertensão ortostática, entre outros (GOODMAN & GILMAN, 2010). A incidência dos efeitos adversos, porém, diminui com o uso prolongado dos ADT, provavelmente por causa de um mecanismo de tolerância (REBRATS, 2012; GIUSEPPE *et al.*, 2009).

Na década de 1970 começaram a ser sintetizados os primeiros antidepressivos de segunda geração, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). Apesar de não ter sido o primeiro ISRS comercializado, a fluoxetina foi o primeiro representante da classe a ser largamente utilizado na clínica (GOODMAN & GILMAN, 2010).

Os ISRS, como o próprio nome diz, atuam na fenda sináptica inibindo a recaptção do neurotransmissor serotonina. Como consequência, maior quantidade de serotonina fica disponível para realização de sinapses e aumenta a atividade serotoninérgica no organismo. Outros neurotransmissores, como noradrenalina e dopamina, não são afetados pelos ISRS, uma vez que sua ação é exclusiva contra a recaptção da serotonina (GOODMAN & GILMAN, 2010; REBRATS, 2012).

No Brasil, estão disponíveis seis medicamentos da classe dos ISRS para comercialização: fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram (ANVISA, 2014; REBRATS, 2012).

Além dos ISRS, ainda existem outros antidepressivos conhecidos como de segunda geração. Entre estes, podemos citar os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina venlafaxina e duloxetina; e a mirtazapina, a bupropiona e a trazodona, que não se encaixam em nenhuma classe específica por exercerem seus efeitos em diversos locais de ação (GOODMAN & GILMAN, 2010).

O Quadro 3 traz as principais características dos antidepressivos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da depressão segundo a Relação Nacional de Medicamentos (RENAME, 2013).

Quadro 3. Relação dos medicamentos antidepressivos constantes na Relação Nacional de Medicamento Essenciais de 2013.

TRICÍCLICOS				
NOME	CONCENTRAÇÃO E APRESENTAÇÃO	PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS E REAÇÕES ADVERSAS	PRINCIPAIS CONTRAINDICAÇÕES	CONSIDERAÇÕES
Amitriptilina	25mg e 75mg Comprimido	Boca seca, gosto metálico na boca, constipação, tontura, taquicardia, palpitações, visão borrada, hipertensão ortostática.	Evitar em idosos (hipotensora). Não recomendado o uso em menores de 12 anos. Risco na gravidez: C.	Monitorar FC e PA durante o uso. Suspensão gradual.
Clomipramina	10mg e 25mg Comprimido			Monitorar FC e PA. Menor cardiotoxicidade. Suspensão gradual. Potente ação serotoninérgica. Efeitos anticolinérgicos intensos. Disfunção sexual. Baixa mais o limiar anticonvulsivante que os outros ADT.
Nortriptilina	25mg, 50mg e 75mg Cápsula		Risco na gravidez: D. Não deve ser administrado nos primeiros 3 meses da gravidez. Não recomendado o uso em menores de 6 anos.	Monitorar FC e PA. Suspensão gradual. Causa a menor hipotensão postural. Pode exacerbar a psicose.
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA				
NOME	CONCENTRAÇÃO E APRESENTAÇÃO	PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS E REAÇÕES ADVERSAS	PRINCIPAIS CONTRAINDICAÇÕES	CONSIDERAÇÕES
Fluoxetina	20mg Cápsula ou comprimido revestido	Ansiedade, insônia, cefaléia, nervosismo, náuseas, diarreia, Síndrome serotoninérgica (quando associada).	Doenças hepáticas e renais. Gravidez (categoria B do FDA). Lactação. Associação com IMAOs. Hipersensibilidade à Fluoxetina. Não determinado a segurança e eficácia em criança.	Interrupção gradativa do tratamento. Observância de certo tempo de suspensão da fluoxetina para introdução de outra droga. Ao suspender o uso, pode ocorrer: nervosismo, insônia, isolamento com tristeza sem explicação.

Fonte: RENAME, 2013; Goodman & Gilman, 2010.

FC: frequência cardíaca. PA: pressão arterial. FDA: Food and Drug Administration.

Para efeitos deste PTC, serão comparados três medicamentos da classe dos ISRS: a o citalopram e a sertralina serão comparados à fluoxetina.

A fluoxetina é um antidepressivo indicado para o tratamento da depressão, associada ou não a ansiedade, da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), incluindo tensão pré-menstrual, irritabilidade e disforia (ANVISA, 2013). Após a ingestão por via oral, atinge o pico de concentração em 6 a 8 horas e alimentos não interferem na sua absorção. Liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas e possui um tempo de meia vida de 4 a 6 dias (MICROMEDEX, 2014).

O citalopram é indicado para tratar a depressão e, após a melhora, em tratamentos de longo prazo para prevenir a recorrência desses sintomas. O citalopram é eficaz também para o tratamento de pacientes com transtorno do pânico com ou sem agorafobia e para o tratamento de pacientes com TOC (ANVISA, 2013). Sua concentração plasmática atinge o pico após 4 horas da administração oral e alimentos não interferem na sua absorção, que pode chegar a 80% de biodisponibilidade. Seu tempo de meia-vida médio é de 35 horas, mas pode ser aumentado em 30% em idosos e dobrado em pessoas com função hepática reduzida (MICROMEDEX, 2014).

A sertralina é indicada no tratamento de sintomas de depressão, incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade, em pacientes com ou sem história de mania. Ela também é indicada para o tratamento do TOC, transtorno do pânico, acompanhado ou não de agorafobia; transtorno do estresse pós-traumático; sintomas da síndrome da tensão pré-menstrual e/ou TDPM; e fobia social (transtorno da ansiedade social) (ANVISA, 2013). O pico de concentração é atingido após 4, 5 a 8,4 horas após a ingestão oral. Alimentos podem aumentar em até 25% sua concentração máxima. Tem alta ligação a proteínas plasmáticas e tempo de meia-vida de aproximadamente 26 horas (MICROMEDEX, 2014).

Por se tratarem de medicamentos da mesma classe, seus perfis clínicos se assemelham bastante, entretanto, não se pode afirmar que sejam idênticos. Evidências sugerem

que a rapidez da resposta e a incidência de alguns eventos adversos podem ser diferentes entre os medicamentos (GARTLEHNER *et al.*, 2008a).

Na tabela a seguir, estão representados os custos mensais do tratamento com cada um dos ISRS analisados. O custo mensal foi calculado como a média dos preços de fábrica dos medicamentos genéricos, em dose unitária, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As médias dos preços unitários foram multiplicadas por 30 para obter o valor mensal (Tabela 1).

Tabela 1. Custo do tratamento inicial mensal com citalopram, fluoxetina e sertralina

Medicamento	Apresentação	Dose Diária Definida*	Custo do tratamento inicial (R\$/mensal)**
Citalopram	Comprimido revestido	20mg	R\$ 163,59
Fluoxetina	Cápsulas/comprimido revestido***	20mg	R\$ 37,77
Sertralina	Comprimido revestido	50mg	R\$ 52,19

*Dose diária definida segundo a Organização Mundial da Saúde.

** Valores calculados com base na média dos preços de fábrica (ICMS 0%) dos medicamentos genéricos disponíveis no mercado.

***Apresentações disponíveis no mercado do medicamento genérico Fluoxetina 20mg.

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca por revisões sistemáticas (RS) foi conduzida nas bases Medline (via Pubmed), *The Cochrane Library*, LILACS e CRD (Centre for Reviews and Dissemination) utilizando-se as estratégias de busca descritas na Tabela 2.

Foram pesquisadas recomendações sobre o uso dos medicamentos nos websites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e das agências internacionais *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *National Healthcare Service* (NHS/ Reino Unido), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), Food and Drug Administration (FDA/EUA).

Tabela 2. Busca bibliográfica realizada em 04/07/2014. *Continua.*

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
Medline (via Pubmed)	<p>((("Citalopram"[Mesh] OR ("citalopram"[MeSH Terms] OR "citalopram"[All Fields]) OR cipramil[All Fields])) OR ("citalopram"[MeSH Terms] OR "citalopram"[All Fields] OR "escitalopram"[All Fields]) OR ("citalopram"[MeSH Terms] OR "citalopram"[All Fields] OR "lexapro"[All Fields]))) OR "Sertraline"[Mesh]) OR (("sertraline"[MeSH Terms] OR "sertraline"[All Fields] OR "zoloft"[All Fields]) OR ("sertraline"[MeSH Terms] OR "sertraline"[All Fields])) AND ("Depressive Disorder"[Mesh] OR (((Depressive Disorder[Title/Abstract] OR Depressive Neurosis[Title/Abstract]) OR Endogenous Depression[Title/Abstract]) OR Depressive Syndrome[Title/Abstract]) OR Neurotic Depression[Title/Abstract]) OR Unipolar Depression[Title/Abstract]))</p> <p>Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Reviews</p>	139
The Cochrane Library	<p>ID Search Hits</p> <p>#1 MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees 7477</p> <p>#2 Depressive Disorders 11166</p> <p>#3 #1 or #2 11522</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Citalopram] explode all trees 790</p> <p>#5 CITALOPRAM or CIPRAMIL 1487</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Sertraline] explode all trees 627</p> <p>#7 SERTRALINE or ZOLOFT 1703</p> <p>#8 Escitalopram or LEXAPRO 749</p> <p>#9 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 3166</p> <p>#10 #3 and #9 1282</p> <p>Filters: Cochrane Reviews, Other reviews</p>	194
LILACS	<p>(mh:(depressive disorder)) OR (tw:(depressive disorder)) AND (tw:(citalopram OR cipramil OR sertraline OR zoloft OR lexapro OR escitalopram))</p>	23
CRD (<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>)	<p>((depressive disorder) AND (citalopram OR cipramil OR sertraline OR Zoloft))</p> <p>Filter: Reviews (DARE)</p>	111

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram consideradas para inclusão revisões sistemáticas com ou sem metanálise que avaliaram o uso de medicamentos ISRS citalopram e sertralina para o tratamento da depressão maior, comparado ao uso da fluoxetina, em pacientes adultos e que avaliaram os desfechos eficácia, eventos adversos e/ou tolerância ao tratamento.

Os critérios de exclusão foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; estudos piloto, de fase I ou II; avaliações exclusivamente econômicas; apenas resumos), tipo de intervenção (avaliação com outras classes de medicamentos; comparação de vários medicamentos com mesmo mecanismo de ação sem distinção de efeitos característicos de cada medicamento; avaliações que não incluíram o medicamento comparador na análise) e tipo de pacientes (estudos em pacientes com diagnóstico de outros transtornos mentais, outras comorbidades graves ou que incluam outra população no estudo como crianças, idosos e mulheres após período gestacional).

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicatas e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 36 estudos para avaliação. Após leitura completa, foram selecionados sete artigos para inclusão (Figura 1).

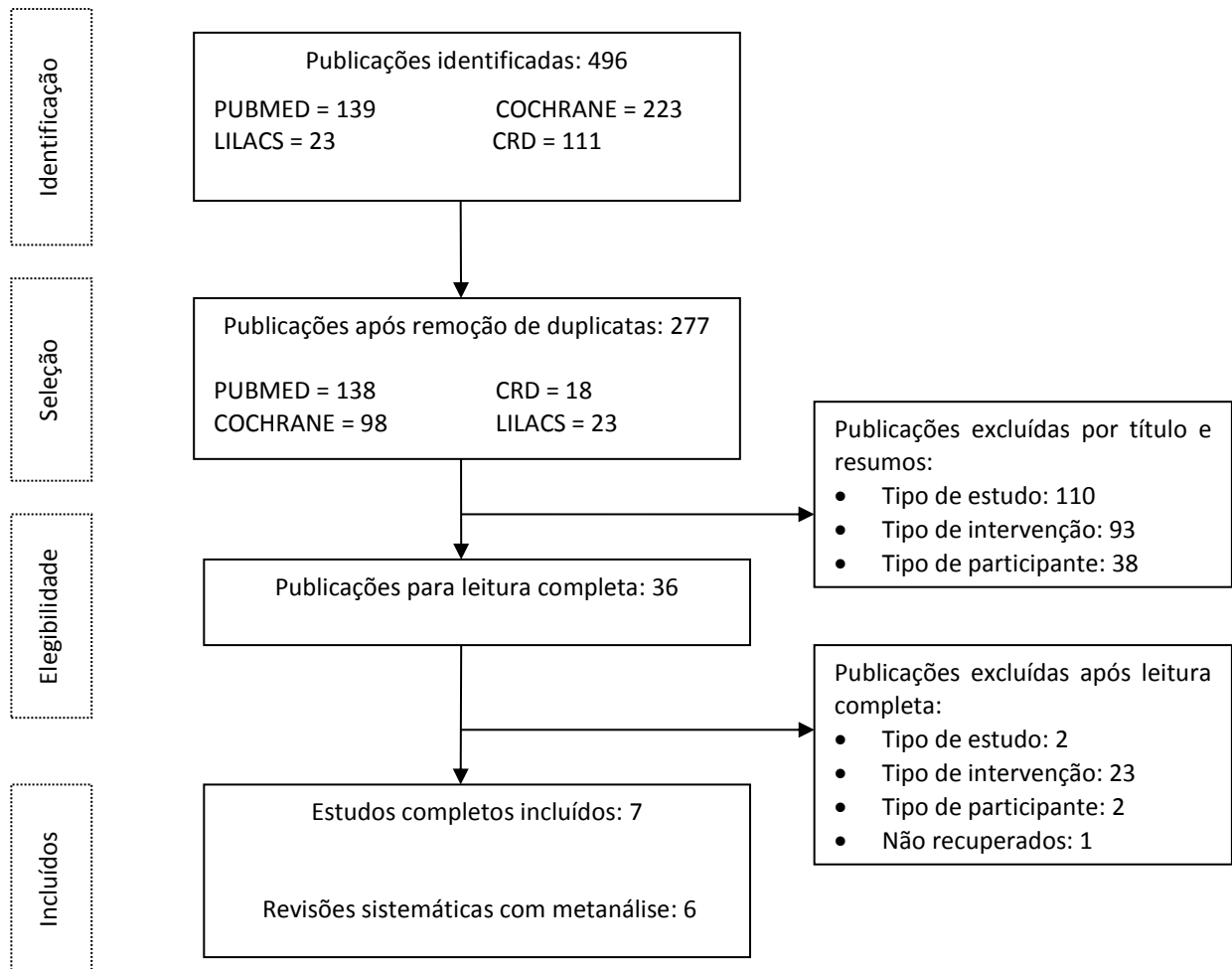


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GUYATT *et al.*, 2008). Uma sistematização da avaliação da qualidade dos estudos selecionados pode ser visualizada na Tabela 3. O desfecho avaliado como crítico para o julgamento foi a eficácia do medicamento como descrita pelos autores dos estudos.

Todas as revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada, busca adequada em bases de dados e metodologia reprodutível. Alguns estudos apresentaram análise de evidência direta e outros, análise direta e indireta. Grande parte apresentou resultados consistentes para o desfecho primário.

A fim de avaliar a qualidade dos estudos os autores utilizaram diferentes métodos. Nos estudos de Cipriani *et al.* (2006, 2008 e 2009) foi utilizada a ferramenta da Colaboração Cochrane; nos estudos de Gartlehner *et al.* (2008a) e Magni *et al.* (2013) foi utilizado o sistema GRADE; Gartlehner *et al.* (2008b) e Hansen *et al.* (2005) utilizaram as ferramentas do US Preventive Services Task Force ou National Health Service Centre for Reviews and Dissemination.

De forma geral, a qualidade dos estudos foi considerada de moderada a baixa, com problemas na precisão dos resultados apresentados. Os estudos de Gartlehner *et al.* (2008a e 2008b) e de Hansen *et al.* (2005), que avaliaram eventos adversos, incluíram estudos observacionais na avaliação deste desfecho em suas análises. A inclusão deste tipo de estudo foi justificada em função de eles apresentarem maior tempo de acompanhamento dos participantes que os estudos que avaliaram a eficácia dos medicamentos, cuja duração, em geral, foi de 6 a 8 semanas.

Dessa forma, a revisão sistemática de Gartlehner *et al.* (2008a) e Cipriani 2008 *et al.* apresentaram qualidade de evidência moderada, Cipriani *et al.* (2009) apresentou qualidade muito baixa e os outros estudos apresentaram baixa qualidade. Todos os

estudos, exceto o Gartlehner *et al.* (2008b), produziram uma recomendação fraca a favor da sertralina para o desfecho principal de eficácia. No entanto para o desfecho de eventos adversos três estudos apresentaram resultados que desfavorecem o uso da sertralina ou do citalopram.

Tabela 3. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

ITENS*/ Estudo	Cipriani <i>et al.</i> (2006)	Gartlehner <i>et al.</i> (2008a)	Cipriani <i>et al.</i> (2009)	Gartlehner <i>et al.</i> (2008b)	Cipriani <i>et al.</i> (2008)	Hansen <i>et al.</i> (2005)	Magni <i>et al.</i> (2013)
Evidência direta?	Sim	Sim	Direta e indireta	Sim	Sim	Sim	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Não	Não	Provavelmente Sim	Sim	Não	Não	Não
Consistência dos resultados entre os estudos?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Livre de viés de publicação?	Sim	Sim	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim
Qualidade da evidência	C	B	D	C	B	C	C
Nível de recomendação	↑?	↑?	↑?	↓?	↑?	↑?	↑?

*Itens considerados para a avaliação GRADE; NR: Não relata; A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa. ↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

7.1. Descrição dos estudos

Cipriani *et al.* (2006) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam a fluoxetina a outros antidepressivos individualmente para o tratamento da depressão maior aguda. Foram incluídos 131 ECR, sendo que 21 compararam a fluoxetina a outro ISRS. O tempo de tratamento foi, em média, de oito semanas. A busca foi finalizada em março de 2004. Os estudos compararam a eficácia dos medicamentos utilizando três medidas: a diminuição de, pelo menos, 50% do escore na escala HAM-D; a média dos escores segundo as escalas HAM-D ou MADRS ao final do estudo e a resposta de acordo com a definição dos autores. Os autores também avaliaram a taxa de abandono ao tratamento durante o estudo sem, entretanto, informar o motivo deste abandono.

Gartlehner *et al.* (2008a) conduziram uma revisão sistemática com metanálise sobre pacientes adultos que fizeram uso de algum dos doze antidepressivos avaliados (bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtrazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina, trazodona ou venlafaxina) por pelo menos 6 semanas. A busca ocorreu de 1980 até abril de 2007 e foram incluídos 203 artigos. Oitenta estudos compararam os medicamentos quanto sua eficácia e efetividade para o tratamento da fase aguda da depressão maior. Para a análise dos eventos adversos, foram incluídos oitenta ensaios clínicos randomizados e 42 estudos adicionais, que incluíam estudos experimentais e observacionais.

Cipriani *et al.* (2009) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de múltiplos tratamentos. Para serem incluídos, os estudos deveriam apresentar comparações de quaisquer antidepressivos a seguir, na dose terapêutica e em monoterapia: bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina. Foi definido para o estudo o período de oito semanas como tempo do tratamento da fase aguda. Nos casos em que os dados para oito semanas não estivessem definidos, utilizaram-se

os dados de seis a doze semanas de tratamento. A busca foi realizada até 30 de novembro de 2007. Cento e dezessete ensaios clínicos randomizados foram incluídos, sendo que três comparavam a fluoxetina com o citalopram, totalizando 740 pacientes; e oito comparavam a fluoxetina à sertralina, totalizando 1352 pacientes.

Gartlehner *et al.* (2008b) realizaram uma revisão sistemática com ECR e inclusão de alguns estudos observacionais. Este estudo comparou o risco associado ao uso dos antidepressivos de segunda geração por meio dos eventos adversos observados. Para análise comparativa dos eventos adversos foram incluídos 83 ECR, sendo 81 duplo cegos e dois ensaios abertos, além de 21 estudos observacionais. Os autores consideraram como critério de inclusão apenas os estudos que apresentassem a comparação de medicamentos por um período de, pelo menos, seis semanas de tratamento.

Cipriani *et al.* (2008) realizaram uma revisão sistemática a fim de verificar se a eficácia do medicamento sertralina é superior a dos demais medicamentos para o tratamento de depressão maior. Foram incluídos no estudo 56 ECR com pacientes adultos diagnosticados com depressão e avaliados os desfechos de eficácia e abandono do tratamento com sertralina comparado a outro antidepressivo. A eficácia dos medicamentos foi mensurada com a diminuição de, pelo menos, 50% do escore na escala HAM-D ou MADRS ou ainda resultados marcados pelos participantes como “muito melhor” ou “melhorou muito” na escala the Clinical Global Impressions. O tempo de tratamento considerado foi de oito semanas, mas, caso os dados para esse período não estivessem disponíveis, os autores utilizaram dados de tratamentos que variaram entre seis e doze semanas.

Hansen *et al.* (2005) realizaram uma revisão sistemática para comparar a eficácia dos medicamentos antidepressivos de segunda geração e a ocorrência de eventos adversos. Foram incluídos 46 ECR para determinação da eficácia e para a segurança e tolerância também foram incluídos estudos observacionais. Destes estudos, 60% tiveram um período de acompanhamento do tratamento menor que doze semanas. A

eficácia dos medicamentos foi mensurada pela diminuição de, pelo menos, 50% do escore na escala HAM-D ou na escala MADRS.

Magni *et al.* (2013) realizaram um estudo para comparar a eficácia da fluoxetina com outras antidepressivos. Foram incluídos 12 ECR comparando eficácia e abandono do tratamento para a sertralina e três ECR para o citalopram. A eficácia dos medicamentos foi mensurada com a diminuição de, pelo menos, 50% do escore na escala HAM-D. A revisão avaliou como desfecho primário a eficácia e secundário a aceitabilidade do tratamento por meio das taxas de abandono. Este estudo incluiu ECR com tempo de tratamento que variou entre quatro a vinte e quatro semanas, sendo que a maioria deles apresentava um tempo de seguimento dos participantes de seis semanas.

7.2. Resultados

Os resultados das comparações avaliadas nas revisões sistemáticas incluídas foram esquematizados na Tabela 4 e os resultados detalhados apresentados na Tabela 5.

Tabela 4. Tabela resumo dos principais desfechos avaliados e seus resultados

Estudo	Principais desfechos		
	Redução de 50% na pontuação das escalas HAM-D ou MADRS	Eventos adversos	Abandono do tratamento
Cipriani <i>et al.</i> (2006)	Favorece sertralina	-	Abando por qualquer motivo-NS
Gartlehner <i>et al.</i> (2008a)	Favorece sertralina	Desfavorece sertralina	-
Cipriani <i>et al.</i> (2009)	Favorece sertralina e citalopram	-	Abando por qualquer motivo-NS
Gartlehner <i>et al.</i> (2008b)	-	Desfavorece sertralina	-
Cipriani <i>et al.</i> (2008)	Favorece sertralina	-	Abando por qualquer motivo-NS
Hansen <i>et al.</i> (2005)	Favorece sertralina	Desfavorece sertralina e favorece citalopram	-
Magni (2013)	Favorece sertralina	-	Abando por ineficácia ou eventos adversos-NS

*NS: Estatisticamente não significante

7.2.1. Resultados de eficácia

Para avaliar o resultado de eficácia, o parâmetro utilizado em seis estudos foi a redução em, pelo menos, 50% nos escores das escalas HAM-D ou MADRS. Em alguns estudos, a eficácia ainda foi avaliada utilizando outros parâmetros, como a média dos escores nas escalas HAM-D e MADRS ao final do estudo e parâmetros definidos pelos autores dos ECR. A fim de padronizar o parâmetro avaliado, estabelecemos como critério de avaliação da eficácia apenas a redução em 50% nos escores das escalas.

Dos seis estudos que avaliaram a eficácia, todos favoreceram a sertralina em detrimento a fluoxetina. Em Cipriani *et al.* (2006), Gartlehner *et al.* (2008a) e Hansen *et al.* (2005), os valores encontrados foram, respectivamente, Risco Relativo (RR)=1,18 (Intervalo de Confiança 95% (IC95%) 1,01-1,38), RR=1,11 (1,01-1,21) e RR=1,10 (1,01-1,74). Apesar de estatisticamente significantes, os riscos relativos não expressam uma grande superioridade da sertralina frente à fluoxetina e os intervalos de confiança aproximam-se do valor 1, podendo levar ao questionamento da real superioridade de um medicamento sobre o outro.

Magni *et al.* (2013) encontraram o valor do Odds Ratio (OR)=1,37 (IC95% 1,08-1,74), que é estatisticamente significativa e favoreceu o uso da sertralina. Entretanto, os próprios autores relatam que o significado clínico é incerto e sem conclusões definitivas já que existem incertezas na avaliação da qualidade dos artigos quanto aos seus procedimentos metodológicos.

Cipriani *et al.* (2008 e 2009) também realizaram dois estudos de eficácia em que compararam a fluoxetina com a sertralina. No estudo de 2009, o valor encontrado foi OR=0,70 (0,56-0,88). Neste estudo, encontramos diversas limitações, como a existência de 105 artigos considerados de qualidade desconhecida ou inadequada quanto à randomização e cegamento. No estudo de 2008, o valor encontrado foi RR=0,85 (0,74-0,98). Em suas conclusões, os próprios autores citam que as evidências parecem ser consistentes, apesar de “não apresentarem uma tendência

estatisticamente significativa” e sugerem que a sertralina possa ser uma das escolhas iniciais para o tratamento da depressão.

7.2.2. Ocorrência de eventos adversos

Três estudos avaliaram como desfecho a incidência dos eventos adversos no tratamento com os três medicamentos ISRS. Todos eles utilizaram ECR e estudos observacionais para a avaliação do desfecho.

O efeito adverso gastrointestinal mais frequente foi diarreia. Ao comparar a sertralina com os demais antidepressivos de segunda geração, Gartlehner *et al.* (2008a) encontraram incidência de 11% (8-15%) para a sertralina e 8% (4-13%) para os demais. Gartlehner *et al.* (2008b) encontraram valor incidência 8% maior ao comparar a sertralina com outro grupo de vários antidepressivos ISRS. já Hansen *et al.* (2005) calcularam a incidência de diarreia para os três medicamentos, sem compará-los entre si, e encontraram a maior incidência para a sertralina 15,4% (10-20,6%) seguida da fluoxetina 11,7% (6,8-16,6%) e citalopram 6,8% (1,8-11,8%).

Hansen *et al.* (2005) ainda calcularam as incidências para os eventos adversos tontura, dor de cabeça, insônia e náusea. Na comparação entre sertralina e fluoxetina, a sertralina demonstrou valores superiores de incidência de todos os eventos adversos.

Para eventos adversos como suicídio ou ideias suicidas, morte, hospitalização, convulsões, eventos cardiovasculares e síndrome serotoninérgica avaliados nos estudos de Gartlehner *et al.* (2008a e b), os resultados encontrados foram inconclusivos.

7.2.3. Abandono do tratamento

Quatro estudos avaliaram o abandono do tratamento com os antidepressivos analisados neste PTC. Apenas o estudo de Magni *et al.* (2013) diferenciou os motivos que levaram o abandono do tratamento, por ineficácia ou por reações adversas. Em nenhum dos

estudos houve diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos avaliados.

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Cipriani et al. (2006)	Revisão sistemática.		RR>1 favorece sertralina
	ECR comparando a fluoxetina a outro agente antidepressivo, no tratamento da depressão maior aguda. 131 estudos ECR, sendo que 21 comparavam a fluoxetina aos ISRS.	Eficácia Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D	Sertralina vs. fluoxetina RR= 1.18 (1.01 a 1.38)
		Abandono do tratamento por qualquer motivo	Fluoxetina vs. citalopram RR= 0.90 (0.62 a 1.32)
			Fluoxetina vs. sertralina RR= 1.18 (0.95 a 1.47)
Limitações: Estudos de desenhos diferentes foram amostrados, o que pode prejudicar a validade externa do estudo. 69 ECR incluídos possuíam menos de 100 participantes. Estudos incluídos possuíam qualidade moderada.			
Gartlehner et al. (2008a)	Revisão sistemática com meta-análise.		RR>1 favorece sertralina
	203 ECR incluídos. Pacientes adultos, maiores de 19 anos com diagnóstico de depressão.	Eficácia Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D	Fluoxetina vs. citalopram RR= 0,89 (0,47-1,71) Sertralina vs. fluoxetina RR= 1,11 (1,01-1,21)
		Eventos adversos Diarréia	Sertralina vs. (citalopram, fluoxetina e outros) 11% (IC, 8% -15%) vs. 8% (IC, 4% - 13%)
		Suicídio ou ideias suicidas, convulsões, eventos cardiovasculares, síndrome serotoninérgica.	Inconclusivo
Limitações: os estudos de eficácia selecionados foram conduzidos com populações altamente selecionadas e os estudos de abandono de tratamento incluíram estudos observacionais. O estudo incluiu, ainda, comparações indiretas. A busca foi limitada a artigos na língua inglesa.			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Cipriani et al. (2009)	Revisão sistemática com meta-análise de múltiplos tratamentos.	Eficácia Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D ou MADRS	Fluoxetina vs. citalopram (3 ECR) OR= 0.95 (0.70 – 1.29) Fluoxetina vs. sertralina (8 ECR) OR= 0.70 (0.56 – 0.88) (Favorece sertralina)
	117 ECR incluídos. 25.928 pacientes.	Abandono do tratamento por qualquer motivo	Fluoxetina vs. citalopram (3 ECR) OR= 0.86 (0.59 – 1.25) Fluoxetina vs. sertralina (8 ECR) OR= 1.25 (0.88 – 1.77)
Limitações: Dos 117 estudos incluídos, apenas 12 foram classificados como de qualidade adequada. Os demais ECR não traziam informação adequada sobre randomização e cegamento.			
Gartlehner et al. (2008b)	Revisão sistemática com meta-análise.	Eventos adversos graves Morte, hospitalização e suicídio	Inconclusivo
	Estudos observacionais e experimentais de comparação direta. Pacientes adultos e ambulatoriais com diagnóstico de depressão maior. Tratamento 6 semanas.	Eventos adversos gastrointestinais - Diarreia	Sertralina vs. (citalopram, fluoxetina e outros) Incidência 8% (3-11%) (Desfavorece sertralina)
Limitações: Inclui dois estudos abertos (sem cegamento dos participantes) na meta análise. Os resultados dos desfechos de eventos adversos graves não apresentam RR ou OR. Meta-análise inclui um pequeno número de estudos.			
Cipriani et al. (2008)	Revisão sistemática com meta-análise.	Eficácia por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D ou MADRS	RR<1 favorece sertralina Fluoxetina vs. sertralina RR= 0.85 (0.74-0.98)
	Pacientes adultos com depressão maior. Tratamento 8 semanas.	Abandono do tratamento por qualquer motivo	Fluoxetina vs. sertralina RR= 0.85 (0.64-1.12)
Limitações: O fabricante do medicamento (Pfizer) declarou que dos 56 ECR inclusos na revisão sistemática, 26 foram patrocinados por ele e não deixou claro sua participação em mais 10 estudos.			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continuação.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Hansen et al. (2005)	Revisão sistemática com meta-análise. Estudos com ECR e estudos observacionais. Pacientes adultos com depressão maior.	Eficácia por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D ou MADRS	Sertralina vs. fluoxetina RR= 1.10 (1.01- 1.22) (Favorece sertralina)
		Incidência Eventos Adversos	
		Diarréia	Citalopram % 6,8 (1,8-11,8) Fluoxetina % 11,7 (6,8-16,6) Sertralina % 15,4 (10-20,6)
		Tontura	Citalopram NI Fluoxetina % 7,2 (4,3-10,0) Sertralina % 7,5 (4,6-10,4)
		Dor de Cabeça	Citalopram % 5 (0-24,1) Fluoxetina % 16,6 (10,2-23,0) Sertralina % 20,2 (12,8-27,6)
		Insônia	Citalopram % 6,4(1,6-11,2) Fluoxetina % 13,7 (10,0-17,4) Sertralina % 15,0 (8,7-21,3)
		Náusea	Citalopram % 11,9 (0-24,8) Fluoxetina % 18,6 (15,1-22,1) Sertralina % 19,5 (14,4-24,6)
Limitações: Quantidade e qualidade da evidência dos estudos são inadequadas. Autor indica que viés de publicação pode ter ocorrido. O tempo de uso dos medicamentos (semanas) varia para cada desfecho do estudo.			
Magni et al. (2013)	Revisão sistemática com meta-análise. Estudos somente ECR. Pacientes adultos com depressão maior.	Eficácia por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D	Citalopram vs. fluoxetina OR= 0.60 (0.20-1.79)
			Sertralina vs. fluoxetina OR= 1,37 (1.08-1.74) (Favorece sertralina)
		Abandono do tratamento Por ineficácia	Fluoxetina vs. citalopram (3 ECR) OR= 0.87 (0.48-1.56)
			Fluoxetina vs. sertralina (12ECR) OR= 1.09 (0.68-1.77)
		Por eventos adversos	Fluoxetina vs. Citalopram (3ECR) OR= 0.64 (0.34-1.20)
			Fluoxetina vs. Sertralina (12ECR) OR= 1.25 (0.92-1.70)
Limitações: Incluiu alguns pacientes com diagnostico secundário de outros transtornos psiquiátricos. Inclui estudos de baixa qualidade.			

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IC: Intervalo de confiança; NS: Sem diferença estatisticamente significativa OR: Odds ratio; RR: Risco relativo.

7.3. Avaliações de Tecnologias de Saúde e guias terapêuticos

Um guia terapêutico elaborado pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) publicado em 2009, concluiu que os medicamentos ISRS costumam ser prescritos como primeira escolha por serem tão efetivos quanto os outros antidepressivos e apresentarem menos efeitos adversos que as outras classes (NICE, 2009). Neste guia, não há diferenciação entre os medicamentos da classe dos ISRS.

Segundo o *National Health Service* (NHS), sistema de saúde britânico, os ISRS são os medicamentos mais prescritos para a depressão. Essa preferência pode ser explicada pelo fato deles causarem menos efeitos adversos que os outros antidepressivos. Nas informações, consta que a fluoxetina é o ISRS mais conhecido, mas que a classe também inclui o citalopram, a sertralina e outros (NHS, 2014). Mais uma vez, não há nenhuma diferenciação quanto a eficácia entre os medicamentos desta classe.

As *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS) da Espanha publicaram um guia em 2008 para o manejo clínico da depressão maior. Neste guia, eles concluem que na comparação entre os medicamentos da classe dos ISRS, há algumas diferenças estatisticamente significantes, mas que o significado clínico destes achados é incerto e não podem ser extraídas implicações definitivas para a prática clínica (AUnETS, 2008).

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália, em seu guia para consumidores e cuidadores publicado em 2005, informa que todos os antidepressivos são igualmente efetivos para tratar a depressão e que todos possuem efeitos adversos. Aqui também é constatada a maior utilização de ISRS em função de causarem menos efeitos adversos. Entretanto, é salientado que esses medicamentos também causam efeitos adversos, como náusea, principalmente nas primeiras semanas de tratamento (PBAC, 2005). Não há nenhuma comparação entre os medicamentos da classe dos ISRS.

8. RECOMENDAÇÕES

A maior parte dos estudos de comparação entre os medicamentos antidepressivos expressam as diferenças entre as várias classes ou gerações de antidepressivos. Quando buscada a comparação individual entre medicamentos de uma mesma classe, os achados são mais escassos. No caso dos ISRS foram encontrados apenas seis estudos comparando a eficácia dos medicamentos de interesse: fluoxetina, sertralina e citalopram.

Nestes estudos, a eficácia dos medicamentos foi avaliada por meio da análise de escalas padronizadas. Já a análise das reações adversas e do abandono do tratamento foram conduzidas seguindo critérios específicos de cada estudo. O resultado da eficácia foi avaliado em um período médio de seis a oito semanas, o que pode ser um fator limitante tendo em vista que o tratamento da depressão dura em média 20 semanas.

Os resultados desta análise demonstraram uma discreta superioridade da sertralina frente à fluoxetina. Não foram encontradas evidências significativas na comparação entre fluoxetina e citalopram com relação à eficácia. Quanto aos desfechos secundários, grande parte dos eventos adversos se mostrou inconclusiva ou levemente favorável à fluoxetina. Já em relação às taxas de abandono do tratamento, os resultados encontrados não foram estatisticamente significantes, o que nos leva a concluir que não houve diferença entre os medicamentos.

Os ECR incluídos nas revisões sistemáticas não apresentaram bons níveis de qualidade, além de diversas limitações. Isso contribuiu para que na avaliação da qualidade as revisões sistemáticas obtivessem conceito baixo e fraca recomendação a favor da sertralina.

Apesar de existirem algumas diferenças entre os medicamentos ISRS, muitos autores não consideram que elas sejam clinicamente significativas. Os guias terapêuticos encontrados corroboram com essa constatação, não fazendo distinção entre os

medicamentos. Eles apenas indicam os ISRS como uma alternativa mais segura no tratamento da depressão maior.

Como não há forte evidência de diferenças clínicas entre os medicamentos desta classe, a escolha entre eles deve ser pautada em vários critérios, como segurança, reações adversas esperadas e principalmente o custo do tratamento, dando prioridade, na escolha inicial, às opções já disponibilizadas pelo sistema de saúde.

Dentre os estudos selecionados, foram identificados dois grupos de pesquisadores responsáveis pela publicação de cinco artigos. Considerando que grande parte dos resultados encontrados apresentavam limitações e dados inconclusivos, recomenda-se que a fluoxetina seja o medicamento de primeira escolha para o tratamento da depressão grave ou moderada, uma vez que seu perfil se assemelha ao das tecnologias avaliadas e que esse medicamento é disponibilizado pelo SUS. Caso não haja resposta adequada ao tratamento com a fluoxetina e ainda se deseje manter o uso de um ISRS, a sertralina poderia ser utilizada. Além disso, recomenda-se a realização de mais pesquisas, focando a comparação entre os medicamentos ISRS entre si, na perspectiva de que novas publicações aumentem a força e qualidade da evidência disponível para embasar a tomada de decisões.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta a banco de dados. Medicamentos. Disponível em < <http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em 29/07/2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta ao bulário eletrônico de 2013. Disponível em < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em 15/08/2014.

AGENCIAS Y UNIDADES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITÁRIAS. AUnETS: Guía de Prática Clínica sobre El Manejo de La Depresión Mayor en El adulto. 2008. Disponível em:< http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/sinproyecto/107_avalua-gpc2006-06.pdf>. Acesso em 20 de julho de 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA): DSM V. Consulta ao Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, 2004. Disponível em: < <http://www.dsm5.org/about/Pages/Default.aspx>. Acesso em: 20 de julho de 2014.

Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS). Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos. Ano VI nº 18 Março de 2012. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Brats18.pdf>>. Acesso em: 20 de julho de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome. 8. ed. rev. Brasília, 2013. 285 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BROMET, E. *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Medicine 2011; v 9:90. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/90>. Acesso em: 20 de julho de 2014.

CBCD. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10. Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. Disponível em: www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.html. Acesso em: 20 de julho de 2014.

CIPRIANI, A.; BARBUI, C.; BRAMBILLA, P. *et al.*: Are all antidepressants really the same? The case of fluoxetine: a systematic review. J Clin Psychiatry, v. 67, p. 850–864, 2006.

CIPRIANI, A.; FURUKAWA, T.A.; GEDDES, J.R. *et al.* Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry, v. 69, p. 1732–1742, 2008.

CIPRIANI, A.; FURUKAWA, T.A.; SALANTI, G.; GEDDES, J.R.; HIGGINS, J.P.; CHURCHILL, R. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet, v. 373, p. 746–758, 2009.

DALE, M. Maureen.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; RANG, H. P. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, c2007. 829p.

FLECK, Marcelo P. *et al.* . Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). Rev. Bras. Psiquiatria, São Paulo, v. 31, supl. 1, May 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151644462009000500003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 de julho de 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Drug Approval Package. Disponível em <<http://www.fda.gov/default.htm>>. Acesso em: 20 de julho de 2014.

GARTLEHNER, G. *et al.* Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College. Ann Intern Med, v. 149, p. 734-750, 2008a.

GARTLEHNER, G. *et al.* Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*, v 31, p. 851–865, 2008b.

GONÇALVES, Daniel Almeida *et al.* Brazilian multicentre study of common mental disorders in primary care: rates and related social and demographic factors. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, Mar. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2014000300623&lng=en&nrm=iso. Acesso em 20 de julho de 2014.

GONÇALVES, M. Depressão em patologias orgânicas- o melhor é prevenir. *Psychiatry on line Brasil*, v.16, n.12, Dez. 2011. Disponível em: <http://www.polbr.med.br/ano11/prat1211.php>. Acesso em 18 de agosto de 2014.

GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, c2003. 1647p.

GUYATT, G. H. *et al.* GRADE: going from evidence to recommendations. *British Medical Journal*, v. 336, n. 7652, p. 1049-1051, May 10 2008a. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2561033/>. Acesso: 20 de julho de 2014.

_____. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*, v. 336, n. 7654, p. 1170-1173, May 24 2008b. ISSN0959-535X. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2564209/>. Acesso: 20 de julho de 2014.

_____. GRADE: Incorporating considerations of resources use into grading. recommendations. *British Medical Journal*, v. 336, n. 7650, p. 924-926, Apr 26 2008c. ISSN0959-8146. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2555409/>. Acesso: 20 de julho de 2014.

_____. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *British Medical Journal*, v. 336, n. 7651, p. 995-999B, May 3 2008d. ISSN 0959-8146. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2558084/>. Acesso: 20 de julho de 2014.

HALVERSON, J.L, BIENENFELD, D. Depression. *Medscape*, 2011. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/286759-overview#showall>. Acesso em 20 de julho de 2014.

HAMILTON, M. Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. V.23, n. 56, 1960. Disponível em: <http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol26/vol25/n5/index255.htm> Acesso em 20 de julho de 2014.

HANSEN, R.A., GARTLEHNER, G., LOHR, K.N., GAYNES, B.N., and Carey, T.S. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med*, v. 143, p. 415–426, 2005.

JUDD, L.L. The clinical course of unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, volume 54, p. 989-91, 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366654>. Acesso em 20 de julho de 2014.

KRISHNAN, R. Epidemiology, pathogenesis, and neurobiology of depression. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-epidemiology-pathogenesis-and-neurobiology>. Acesso em: 20 de julho de 2014.

LAFER, B. ; VALLADA FILHO, HOMERO, P. Genética e fisiopatologia dos Transtornos depressivos. São Paulo: Rev. Bras. Psiquiatria, v.21, supl. 1, maio de 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516444619990005000000&lng=en&nrm=iso. Acesso em 20 de julho de 2014.

MAGNI, L.R.; PURGATO, M.; GASTALDON, C.; PAPOLA, D.; FURUKAWA, T.A. *et al.* Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 7, CD004185, 2013.

MONTGOMERY, S.A. ; ASBERG, M. New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*. v.134, n.382, 1979. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/444788>> Acesso em 20 de julho de 2014.

MORENO, R. A. e MORENO, D. H. *Escalas de Depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D)*. Revista de psiquiatria clínica. São Paulo, v. 25 n. 5, Setembro 1998. Disponível em:<<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol26/vol25/n5/index255.htm>>. Acesso em 29 de julho de 2014.

NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS) [site na Internet]. Disponível em:<<http://www.nhs.uk/conditions/Antidepressant-drugs/Pages/Introduction.aspx>> Acesso em 30 jul. 2014.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Consulta à Guidelines. [site na Internet]. Disponível em:<<http://www.nice.org.uk/guidance/CG90/chapter/1-Guidance#treatment-choice-based-on-depression-subtypes-and-personal-characteristics>> Acesso em 30 jul. 2014.

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE. PBAC: Coping with depression. Australian Treatment Guide for Consumers and Carers. 2005. Disponível em:<[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/88FB535B0456C66FCA257BF0001CFB7E/\\$File/coping.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/88FB535B0456C66FCA257BF0001CFB7E/$File/coping.pdf)>. Acesso em 20 de julho de 2014.

SNAITH, P. What do Depression Rating Scales Measure? *British Journal of Psychiatry* v.163 p. 283-298, 1993. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8401956>> Acesso em 20 de julho de 2014.

THOMSON MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA, 2014. Disponível em:<<http://www.micromedex.com>>. Acesso: 20 de julho de 2014.

World Health Organization (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. 2014a. ATC/DDD Index 2008 Oslo [site na Internet].Disponível em: <<http://www.whocc.no/atcddd/>>. Acesso: 20/07/2014.

World Health Organization (WHO). Consulta aos programas. 2014b. Disponível em:<http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/>. Acesso em 20 de julho de 2014.

World Health Organization. The Global Burden of Disease 2004 Update.Geneva: WHO; 2008. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/> Acesso em: 20 de julho de 2014.

ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; Análise não segue o princípio de intenção de tratar; Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; Interrupção precoce por benefício. 	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. 	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. 	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	<p>Há imprecisão quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). 	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	<p>Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; Realização de buscas mais completas e exaustivas. 	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2