

Análise dos ganhos em saúde no tratamento da depressão major

Francisco Marinho Araújo dos Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Anabela Antunes de Almeida
Co-orientadora: Mestre Juliana da Silva Nunes

abril de 2021

Agradecimentos

A presente dissertação é o culminar de um percurso académico vasto, marcado por uma aprendizagem contínua, fonte de um enorme enriquecimento pessoal. Tal apenas foi possível graças a todos os colegas e professores com os quais me cruzei ao longo desta etapa. A todos, o meu sincero obrigado.

Agradeço particularmente à minha orientadora, a Professora Doutora Anabela Almeida, por toda a disponibilidade demonstrada e por todos os conselhos e críticas construtivas que, para além de fundamentais na realização deste trabalho, tornaram este processo entusiasmante e estimulante.

Estendo o meu agradecimento à Doutora Juliana Nunes, minha co-orientadora, pelo auxílio prestado e pela relevante orientação científica.

À minha família, que mesmo à distância, nunca deixou de me encorajar e apoiar, mesmo quando foram poucos os fins de semana em que fui a casa. Deixo um agradecimento especial aos meus pais, pela educação que me transmitiram, pelo exemplo que são e pelo esforço diário que fazem para me darem as melhores oportunidades.

À Maria, pela muita paciência, pelo carinho e apoio demonstrados.

Aos meus amigos, por todos os momentos únicos que passámos. São, sem dúvida, a segunda família que a vida me trouxe.

Aos meus colegas de casa, por toda a motivação transmitida.

Por fim, agradeço à Tuna-MUs, Tuna Médica da Universidade da Beira Interior, por todas as aventuras, aprendizagens e pelo grupo de amigos, que de outra família se trata.

Resumo

Introdução: De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as doenças mentais, nomeadamente a perturbação depressiva, são responsáveis por enormes perdas em saúde. De forma a dar resposta a este problema, é necessário alocar recursos para a área da saúde mental. Contudo, de acordo com a “*Joint Action on Mental Health and Well-being*”, apenas 5,2% da despesa total em saúde é aplicada à saúde mental, pelo que se torna essencial maximizar os recursos disponíveis.

Objetivo: Avaliar e comparar os diferentes resultados das intervenções farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da depressão major.

Métodos: Nesta revisão sistemática foram incluídos *randomized controlled trials*, estudos experimentais sem randomização, estudos de coorte e casos-controlo, estudos observacionais sem grupos de controlo, como os transversais e séries de casos, e estudos de modelização que fizessem uma avaliação económica comparativa dos custos e *outcomes* das intervenções farmacológicas e não farmacológicas, focadas em adultos diagnosticados com perturbação depressiva major. A pesquisa foi realizada através da *PubMed*, *Psychology and Behavioral Sciences Collection*, *MEDLINE* e *Cochrane*, restrita a artigos escritos em inglês, espanhol ou português, publicados entre 1995 e 2021. A data da última busca foi 4 de fevereiro de 2021. O risco de viés foi avaliado através da “*Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*” e da “*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*”.

Resultados: Foram obtidos, inicialmente, 183 resultados, sendo que, após uma breve análise do título e resumo, foram excluídos 117 estudos, que não respeitavam os critérios de inclusão. Após uma leitura integral de cada estudo, foram excluídos 42 artigos. De seguida, foi realizada uma avaliação da qualidade e do risco de viés dos estudos previamente selecionados, sendo incluídos neste trabalho 24 estudos. Quanto às intervenções farmacológicas, o Escitalopram revelou-se mais custo-efetivo comparado à Venlafaxina e ao Citalopram; a Fluoxetina foi considerada mais custo efetiva em relação à Trazodona, aos Antidepressivos Tricíclicos e à Paroxetina; os antidepressivos tricíclicos demonstraram ser uma opção pouco custo-efetiva; e o Aripiprazol é a opção mais custo-

efetiva, face à Olanzapina e à Quetiapina, como terapêutica adjuvante. Quanto às psicoterapias, demonstraram ser, tendencialmente, opções custo-efetivas, mesmo que alguns dos estudos não apresentassem resultados estatisticamente significativos.

Discussão/Conclusão: Existe alguma escassez de análises económicas no tratamento da depressão major, contudo, o Escitalopram e o Aripiprazole, como terapêutica adjuvante, parecem ser as opções mais custo-efetivas. Recomenda-se a realização de mais estudos, de forma a poder melhorar a investigação e subsequentemente as intervenções no tratamento da depressão.

Palavras-chave

Perturbação Depressiva Major; Avaliação Económica; Terapêutica; Custo-Efetividade

Abstract

Introduction: According to the World Health Organization, mental illnesses, especially depressive disorder, are responsible for huge health losses. To address this problem, it is necessary to allocate resources in the mental health area. However, according to the “Joint Action on Mental Health and Well-being”, only 5.2% of total health spending is being applied in mental health, being essential to maximize the available resources.

Objective: To evaluate and compare the different results of pharmacological and non-pharmacological interventions in the treatment of depressive disorder.

Methods: This systematic review included randomized controlled trials, non-randomized studies, cohort and case-control studies, observational studies without control groups, such as cross-sectional and case series, and modeling studies. The studies included carried out a comparative economic evaluation of costs and outcomes of pharmacological and non-pharmacological interventions, focused on adults diagnosed with major depressive disorder. The search was carried out through PubMed, Psychology and Behavioral Sciences Collection, MEDLINE, and Cochrane, restricted to articles written in English, Spanish or Portuguese, published between 1995 and 2021. The date of the last search was February 4th, 2021. The risk of bias was assessed using the “Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale” and the “Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)”.

Results: Initially, 183 results were obtained, and after a brief analysis of the title and summary, 117 studies were excluded, because they did not respect the inclusion criteria. After a full reading of each study, 42 articles were excluded. Then, in the previously selected studies, an assessment of the quality and risk of bias was carried out, with 24 studies being included in this work. As for pharmacological interventions, Escitalopram proved to be more cost-effective compared to Venlafaxine and Citalopram; Fluoxetine was considered more cost-effective than Trazodone, tricyclic antidepressants, and Paroxetine; tricyclic antidepressants have proven to be a low cost-effective option; and Aripiprazole is the most cost-effective option, compared to Olanzapine and Quetiapine, as adjunctive

therapy. As for psychotherapies, they tend to be cost-effective options, even though some of the studies did not show statistically significant results.

Discussion/Conclusion: There is a dearth of economic analysis in the treatment of major depressive disorder. However, Escitalopram and Aripiprazole (as adjuvant therapy) appear to be the most cost-effective options. Further studies are recommended to improve research and subsequently interventions in the treatment of depression.

Keywords

Major Depressive Disorder; Economic Evaluation; Therapy; Cost-Effectiveness

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	v
Palavras-chave.....	vi
Abstract.....	vii
Keywords.....	viii
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
1. Introdução.....	1
1.1 Epidemiologia.....	1
1.2 Manifestações Clínicas.....	2
1.3 Diagnóstico.....	2
1.4 Tratamento.....	3
1.5 Avaliação Económica.....	4
2. Metodologia.....	7
2.1 Critérios de elegibilidade e de exclusão.....	7
2.2 Pesquisa.....	7
2.3 Seleção dos estudos.....	8
2.4 Avaliação da qualidade dos estudos.....	8
2.5 Recolha de dados.....	8
3. Resultados.....	9
3.1 Seleção de estudos.....	9
3.2 Características dos estudos.....	10
3.3 Avaliação da Qualidade dos Estudos.....	12
3.4 Medidas de <i>Outcome</i>	14
4. Discussão.....	25
5. Conclusões.....	29
Bibliografia.....	31
Apêndices.....	37
Apêndice 1 – Tabela resumo das características dos estudos incluídos.....	37
Apêndice 2 – Tabela resumo dos resultados dos estudos incluídos.....	43
Anexos.....	49
Anexo 1 – Critérios de Diagnóstico de Perturbação Depressiva Major da DSM-5.....	49
Anexo 2 – Critérios de Diagnóstico de Perturbação Depressiva Major da CID-10.....	50

Lista de Figuras

Figura 1 – Diagrama PRISMA do processo de seleção dos estudos.....10

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Avaliação do risco de viés para os estudos randomizados.....13

Tabela 2 – Avaliação da qualidade dos estudos não randomizados.....13

Lista de Acrónimos

AD	Antidepressivo
BDI	Escala de Depressão de Beck
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10 ^a edição
DALYs	Anos de vida ajustados por incapacidade
DSM-5	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5 ^a edição
ECT	Eletroconvulsoterapia
EQ-5D-3L	<i>3-level version of EuroQol- 5 Dimension</i>
EQ-5D-5L	<i>5-level version of EuroQol- 5 Dimension</i>
HAM-D	Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton
ICER	Rácio Custo-Efetividade Incremental
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina
ISRSN	Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina
MADRS	Escala de Avaliação para a Depressão de Montgomery–Åsberg
MGH	Escala de Depressão do Hospital Geral do Massachusetts
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDG	Escala de Grupos Diagnósticos de Psiquiatria
PHQ-9	Questionário sobre a saúde do doente – 9
QALYs	Anos de vida ajustados pela qualidade
QIDS-SR16	Inventário Rápido de Sintomas Depressivos
RCT	<i>Randomized Controlled Trials</i>
REBT	Terapia Racional-Emotiva Comportamental
SF-6D	<i>6-dimensional health state short form</i>
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental

1. Introdução

Em Portugal, os recursos financeiros disponíveis para a saúde mental situam-se num nível baixo, considerando a contribuição real das perturbações psiquiátricas para a carga global das doenças. Em 2013, de acordo com a “*Joint Action on Mental Health and Well-being*”, apenas 5,2% da despesa total em saúde foi aplicada à saúde mental, contrastando com os 10% na Suécia, 11% na Holanda, 11% na Alemanha, 12,9% em França e 13% no Reino Unido (1).

Assim, para além de definir uma percentagem da despesa total em saúde a aplicar à saúde mental, ajustada à magnitude dos problemas desta área (2), torna-se essencial maximizar os recursos disponíveis.

A presente dissertação tem, precisamente, esse desígnio, procurando comparar diversas intervenções terapêuticas da perturbação depressiva major, principalmente em episódios depressivos graves. Foram analisadas quer intervenções farmacológicas, quer psicoterapias, examinando os ganhos em saúde e os custos associados a cada uma delas.

1.1 Epidemiologia

Estima-se que, a nível mundial, a depressão afete mais de 300 milhões de pessoas, correspondendo a cerca de 4,4% da população mundial. É, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o principal contribuinte para a incapacidade produtiva, registando, em 2015, 7,5% de todos os anos de vida ajustados por incapacidade (DALY's), sendo também a entidade que mais contribui para as mortes por suicídio, registando cerca de oitocentos mil por ano (3).

Em Portugal, no ano de 2013, a prevalência anual das perturbações depressivas foi de 7,9%, colocando-o entre os países da Europa com maior prevalência, sendo também pertinente notar que este valor é bastante superior em relação ao resto dos países da Europa do Sul (4).

1.2 Manifestações Clínicas

A Perturbação Depressiva faz parte das perturbações do humor, também designadas como doenças afetivas, que englobam dois tipos principais de episódios: depressivo e maníaco (5).

A Perturbação Depressiva tem duas características essenciais: humor deprimido e a perda ou ausência de interesse ou prazer, também conhecido como anedonia. Assim, de acordo com a sua severidade, os episódios depressivos podem ser classificados como episódios leves, moderados e graves (6).

Num episódio depressivo grave, as características centrais são o humor deprimido, pensamentos negativos, anedonia e redução da energia, que levam a uma deterioração da funcionalidade social e ocupacional (7).

A própria aparência física do doente, habitualmente, demonstra negligência com o vestuário e a higiene pessoal, e uma postura de desânimo. Contudo, estas alterações nem sempre se verificam (7). As cognições são frequentemente negativas, sendo, geralmente, possível identificar a Tríade Cognitiva de Beck, em que existe uma distorção cognitiva do pensamento e dos sentimentos em relação a si próprio, ao mundo e ao futuro, dominando sentimentos de inutilidade, pessimismo e culpa (6).

Podem ainda ocorrer alterações psicomotoras, com lentificação desta função ou com uma maior agitação e ansiedade, para além de insónias, perda de peso, diminuição da libido, entre outros sintomas (7).

1.3 Diagnóstico

Atualmente, são utilizados dois manuais de diagnóstico para a perturbação depressiva major, o “Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais”, 5ª edição (DSM-5) e a “Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde”, 10ª edição (CID-10), disponíveis nos anexos 1 e 2, respetivamente (6,8). A CID-10, subclassifica o episódio depressivo de acordo com a gravidade (incluindo o número de sintomas) e a existência de sintomas psicóticos e somáticos. Já no DSM-5, é exigido um mínimo de cinco sintomas para o diagnóstico de perturbação depressiva major (episódio único ou recorrente), sendo a gravidade e a existência de sintomas psicóticos e melancólicos codificados através de especificadores (5).

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), nas suas *guidelines*, recomenda estar alerta para uma possível depressão, principalmente, em doentes com história pessoal da doença e em doentes diagnosticados com uma doença crónica que diminua a sua funcionalidade. Quando existe esta suspeita, devem ser colocadas questões para determinar se o doente se sente perturbado por, no último mês, se sentir frequentemente deprimido ou sem esperança, ou com pouco interesse ou vontade de fazer alguma coisa (9).

1.4 Tratamento

O tratamento da perturbação depressiva major é complexo, devendo envolver três fases distintas: aguda, de continuação e de manutenção. A primeira, corresponde entre seis e doze semanas, podendo envolver tanto intervenções farmacológicas, como outras intervenções biológicas ou psicológicas. A fase de continuação tem como objetivo principal manter o doente assintomático durante quatro a nove meses, podendo este episódio ser considerado como resolvido, prevenindo recaídas. A terceira e última fase tem como propósito a prevenção da ocorrência de novos episódios (10).

Para o tratamento de episódios moderados a graves, o NICE recomenda que sejam utilizados antidepressivos, nomeadamente os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), como primeira linha. A dose prescrita deve ser a descrita como eficaz (após titulação, caso necessário) e o tratamento de um primeiro episódio deve prolongar-se, pelo menos, seis a nove meses após a resolução dos sintomas. Caso se trate de um doente com dois episódios anteriores ou com redução da funcionalidade, o tratamento deve durar, no mínimo, dois anos. A descontinuação do tratamento deve ser feita de forma gradual, informando o doente dos possíveis efeitos dos sintomas de descontinuação (9,11).

Após duas a quatro semanas do início da terapêutica com um ISRS, a eficácia da mesma deve ser avaliada, podendo ser necessário titular a dose administrada ou modificar o fármaco prescrito, mantendo a mesma classe ou preferindo outra (11). Aproximadamente um terço dos doentes não responde ao tratamento prescrito inicialmente (12), existindo diversas opções para este grupo. Poderá ser adicionado um segundo antidepressivo, um antipsicótico de segunda geração ou ainda Lítio (11).

A Eletroconvulsoterapia (ECT) deve ser considerada quando as terapêuticas referidas anteriormente falham, quando existe um quadro potencialmente fatal ou quando é necessária uma resposta rápida à terapêutica (9).

Pode ainda ser considerada a psicoterapia, quer isolada, quer associada à terapia farmacológica. Existem diversas técnicas, tais como a terapia cognitiva-comportamental (TCC), a ativação comportamental, a terapia cognitiva, a terapia racional-emotiva comportamental (REBT), entre outras (7). O número de sessões pode variar, consoante a terapia optada e a gravidade dos sintomas. A NICE recomenda, quando utilizada a TCC, entre dezasseis e vinte sessões, durante três ou quatro meses, sendo que nos episódios moderados e severos, devem existir duas sessões por semana, nas primeiras duas ou três semanas. Quando aplicada a ativação comportamental, as recomendações são semelhantes às da TCC (9).

1.5 Avaliação Económica

Uma avaliação económica de um programa de saúde compara os recursos consumidos por este, ou seja, os custos, com os ganhos em saúde que advém da aplicação desse programa, ou seja, as consequências. Estas avaliações são essenciais para efetuar decisões de alocação de recursos (13).

De acordo com as “Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos”, do INFARMED, a avaliação deve ser feita do ponto de vista da sociedade, o que implica considerar os custos e as consequências para o doente e para a sua família e, ainda, para terceiros, particularmente os pagadores públicos e privados (14).

Os custos associados às intervenções podem ser divididos em dois tipos principais: custos diretos e custos indiretos. Os primeiros, podem ser imputados diretamente ao processo, como por exemplo, os custos da medicação, enquanto os segundos não estão ligados diretamente a esse processo, servindo de exemplo, as despesas relacionadas com as infraestruturas hospitalares (desinfecção dos espaços, equipamento de proteção, comida, água, luz, ar condicionado, aquecimento). Por vezes, é ainda possível identificar um terceiro tipo de custos, relacionado com o valor monetário da dor, da preocupação e do sofrimento, tanto do doente, como da sua família (13).

Existem quatro técnicas diferentes de análise: minimização de custos, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício.

Na análise de minimização de custos, comparam-se os encargos de duas intervenções com impacto terapêutico equivalente e com características relevantes idênticas (14).

A análise custo-efetividade é útil para comparar diferentes intervenções, cujos resultados são medidos através das mesmas unidades, associando um nível de efetividade pré-determinado a um custo global (13,14).

Já na análise custo-utilidade, as consequências são medidas em termos de anos de vida ganhos, ponderados pela variação na qualidade de vida, sendo útil na avaliação de intervenções que reduzam a morbidade e não a mortalidade. Esta é a técnica que tem registado maior crescimento na área da saúde (14).

Por fim, a análise custo-benefício valoriza tanto os custos, como a consequências, em termos monetários. Esta análise não permite uma apreciação da mudança na qualidade de vida dos doentes, sendo mais apropriada para comparar com investimentos fora da área da saúde (14).

Preferencialmente, os anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) devem ser usados como método de avaliação do efeito de uma intervenção em estudo (15). Contudo, também podem ser usadas outras medidas para avaliar os efeitos terapêuticos, tais como, medidas relacionadas com a doença, habitualmente medidas físicas, como por exemplo, redução da sintomatologia, medidas relacionadas com o doente, como o número de hospitalizações, e unidades monetárias (13).

Quanto aos resultados, estes devem ser reportados na forma de rácios custo-efetividade incremental (ICER), ou seja, o custo de uma unidade de efetividade, sendo equivalente ao custo por QALY (15). A sua forma de cálculo é a seguinte:

$$ICER = \frac{\text{Custos A} - \text{Custos B}}{\text{Efeito A} - \text{Efeito B}} \quad (1)$$

Em diversos países, existe um limite para um custo por QALY aceitável, definido pelos órgãos responsáveis locais. A título de exemplo, para o Reino Unido, o NICE definiu um limite de 20000£ a 30000£, por QALY ganho, como limite aceitável (16). Para Portugal, contudo, não existe nenhum limite definido para um custo por QALY aceitável, pelo que, frequentemente, se considera esse limite como duas vezes o produto interno bruto *per capita* (17), que em 2018 ascendia a 19952€, correspondendo, assim, a um limite de 39904€ por QALY (18).

2. Metodologia

No presente capítulo irá ser descrita a metodologia seguida na elaboração da presente dissertação. De forma a reportar os efeitos das intervenções de um modo objetivo e criterioso, foram seguidos os critérios PRISMA (19)(20).

2.1 Critérios de elegibilidade e de exclusão

Para a inclusão dos artigos foram usados como critérios a existência de uma avaliação económica comparativa dos custos e *outcomes* das intervenções farmacológicas e não farmacológicas (Psicoterapias e Eletroconvulsoterapia), focadas em adultos (com 18 ou mais anos) diagnosticados com perturbação depressiva major, com episódio depressivo grave, ou perturbação depressiva recorrente, com episódio atual grave, sem sintomas psicóticos.

Foram considerados estudos com os seguintes desenhos: *randomized controlled trials* (RCT), estudos experimentais sem randomização, estudos de coorte e casos-controlo, estudos observacionais sem grupos de controlo, como os transversais e séries de casos, e estudos de modelização.

Foram excluídos artigos que focassem outra patologia concomitante à depressão, que abordassem apenas episódios depressivos ligeiros ou moderados, e que não comparassem diferentes intervenções.

A pesquisa foi restringida a artigos escritos em inglês, espanhol ou português, publicados entre 1995 e 2021.

2.2 Pesquisa

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, através das bases de dados *PubMed*, *Psychology and Behavioral Sciences Collection*, *MEDLINE* e *Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Database of Systematic Reviews, Methodology Register e Clinical Answers)*, visto serem as bases de dados com maior possibilidade para refinar a pesquisa.

Foram efetuadas diversas pesquisas, utilizando diferentes termos, de modo a constatar quais os mais significativos, definindo-se, assim, as equações de pesquisa. Na PubMed, foi utilizada como equação de pesquisa: (((depressi*[MeSH Major Topic]) AND (adult*)) AND (cost*[MeSH Major Topic])) AND (Pharmacotherapy), e nas restantes bases de dados: SU depressi* AND adult* AND SU cost* AND Pharmacotherapy. A última pesquisa foi realizada no dia 4 de fevereiro de 2021.

2.3 Seleção dos estudos

Numa primeira fase, foram excluídos aqueles que, após uma breve análise do título e resumo, não respeitavam os critérios de inclusão. De seguida, já numa segunda fase, foi feita uma leitura dos artigos completos, de forma a enquadrá-los nos critérios de inclusão e exclusão. Ao longo de todo o processo, sempre que existiu alguma dúvida na inclusão ou exclusão de um determinado artigo, era levado a discussão entre os 3 autores.

2.4 Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos não randomizados foi avaliada utilizando a “*Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*” (21). Já o risco de viés dos estudos randomizados foi avaliado através da “*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*” (22). Quanto aos estudos com desenho de modelo probabilístico, a qualidade destes não foi avaliada, já que não foi identificada nenhuma escala devidamente validada.

2.5 Recolha de dados

De forma a sistematizar a recolha de dados, foi utilizada uma tabela de extração, contendo as características de cada estudo, nomeadamente o autor, ano de publicação, o país onde foi realizado o estudo, o tipo de desenho e o tempo de seguimento. Foram também registadas as características da intervenção, particularmente, os tipos de intervenções abordadas. Assinalou-se, ainda, qual o principal *outcome* de cada estudo, bem como qual a escala utilizada para avaliação dos sintomas depressivos.

A tabela de extração de dados pode ser consultada no Apêndice 1.

3. Resultados

Ao longo deste capítulo, irão ser apresentados os resultados obtidos, nomeadamente, o processo de seleção dos estudos a incluir, as características gerais dos estudos incluídos, bem como, a avaliação da sua qualidade e risco de viés. Serão ainda descritas as medidas de *outcome* e os resultados associados a cada intervenção terapêutica, sendo esta análise feita estudo a estudo.

3.1 Seleção de estudos

Inicialmente, a pesquisa nas bases de dados obteve duzentos e seis resultados. Através de um *software* de gestão de referências (Mendeley), foram identificados vinte e três estudos duplicados. Assim, dos cento e oitenta e três restantes, foram excluídos cento e dezassete após leitura do título e resumo do artigo, já que não se focavam, claramente, na depressão, tinham como população em estudo uma faixa etária juvenil (com menos de dezoito anos), não incidiam em episódios depressivos graves ou perturbação depressiva recorrente, com episódio atual grave, sem sintomas psicóticos. Dos sessenta e seis artigos identificados, foram selecionados vinte e quatro, sendo excluídos nesta fase quarenta e dois, devido à análise não se focar na intervenção (um estudo), comparar intervenções sem perspetiva económica (3 estudos), não comparar diferentes intervenções (catorze estudos), não excluir comorbilidades psiquiátricas relevantes (onze estudos), focar apenas em sintomas depressivos ligeiros (cinco estudos), ser apenas o protocolo do estudo (um estudo), comparar intervenções não validadas (um estudo) e ainda por não existir o artigo completo disponível (seis estudos). Após a aplicação das escalas de avaliação de qualidade e risco de viés, todos os vinte e quatro artigos previamente selecionados foram incluídos neste trabalho. A figura 1 resume o processo descrito acima.

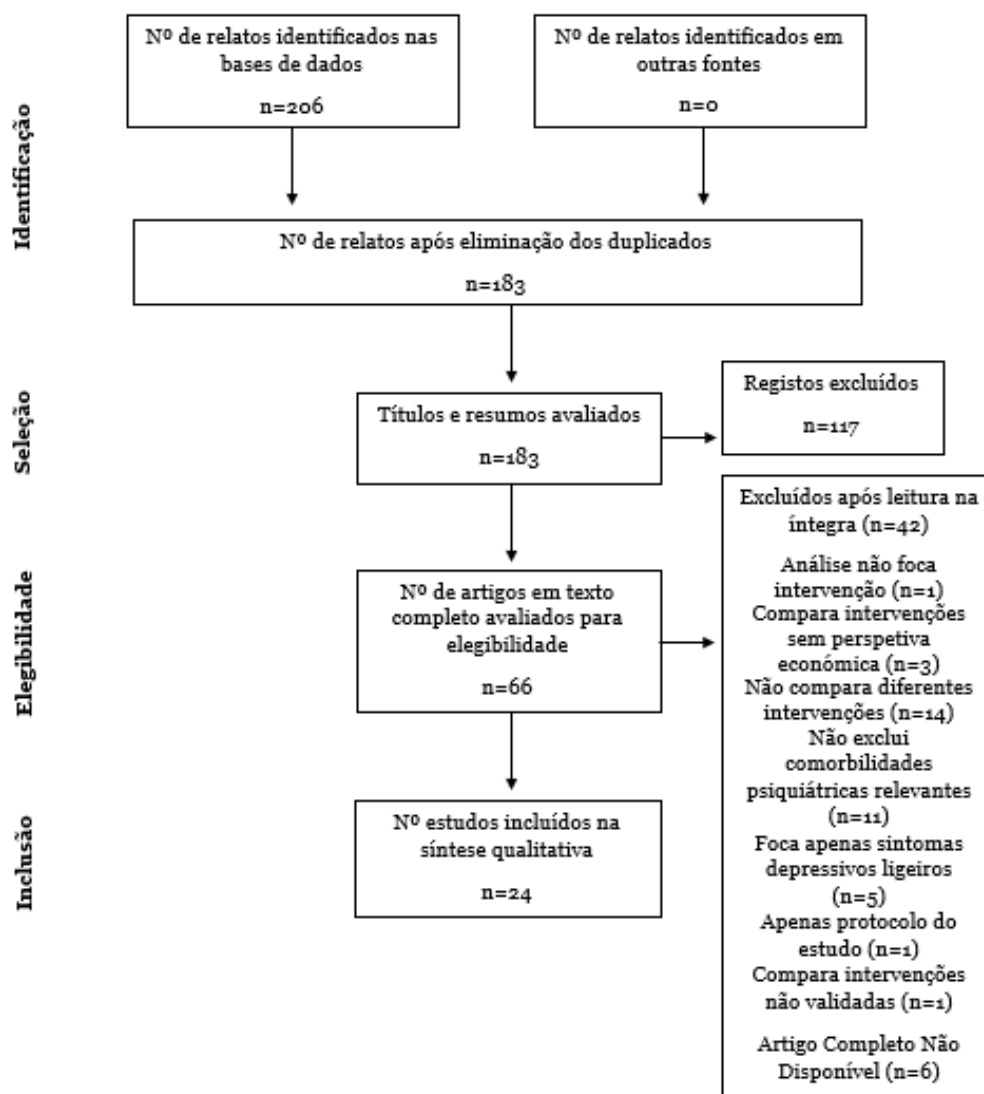


Figura 1 - Diagrama PRISMA do processo de seleção dos estudos.

3.2 Características dos estudos

As principais características dos estudos incluídos estão descritas no Apêndice 1. Dos vinte e quatro estudos incluídos, nove eram estudos randomizados controlados, oito eram estudos sem randomização e sete eram estudos de modelização.

No que concerne às intervenções estudadas, oito estudos (23–30) avaliaram terapias psicológicas, sendo que sete deles focaram a terapia cognitivo-comportamental (23–28,30), um (27) incluiu a ativação comportamental, e um outro (29), estudou tanto a terapia cognitiva, como a REBT.

Já vinte estudos incluíram na avaliação terapêuticas farmacológicas (24,26,28,29,31–46). Dentro dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, cinco

estudos focaram o Escitalopram (32,39–42), cinco o Citalopram (31,32,39–41), seis a Paroxetina (31,34–36,40,46), sete a Fluoxetina (29,31,33–36,40), sete a Sertralina (31,34–37,40,43) e um a Fluvoxamina (31).

Passando aos inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina, apenas a Venlafaxina foi avaliada, dentro deste grupo (31,32,34,37,39,40,42).

Quanto aos antidepressivos tricíclicos, um estudo avaliou a Nortriptilina (26), um a Dosulepina (43), dois a Amitriptilina (33,43), um a Clomipramina (43), três a Imipramina (33,43,46), dois a Nortriptilina (33,43), um a Trimipramina (43), um a Doxepina (43), um a Amoxapina (43), um a Desipramina (33).

Passando aos antidepressivos atípicos, um estudo abordou a Trazodona (33) e dois a Bupropiona (34,37).

Ross et al. 2019 (28) comparou ISRS's, ISRSN's e antidepressivos atípicos, mas não especificou quais os princípios ativos de cada grupo comparado.

Em relação aos antipsicóticos atípicos, três estudos analisaram o Aripripazol, a Olanzapina e a Quetiapina (38,44,45).

Evans-Lacko et al. 2016 (24) não especificou quais os fármacos utilizados como farmacoterapia.

As escalas utilizadas para avaliar a gravidade da sintomatologia depressiva variaram de estudo para estudo, sendo que em seis estudos não existiu nenhuma avaliação da gravidade dos sintomas (31,33–36,40). As escalas mais usadas foram a Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton (HAM-D) (26,28,29,46) e a Escala de Avaliação para a Depressão de Montgomery–Åsberg (MADRS) (38,39,41,42), sendo a MADRS adicionalmente aplicada ao próprio (MADRS-S) num estudo (41). Evans-Lacko et al. 2016 (24) e Nuijten et al. 2012 (32) utilizaram a Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton -17 (HAM-D-17), versão mais reduzida da HAM-D. Foi utilizada tanto a versão I (26,29), como a II (25,30), da Escala de Depressão de Beck (BDI).

Foram ainda utilizados o Questionário sobre a saúde do doente – 9 (PHQ-9) (23,27), a Avaliação Clínica Global (43), a Escala de Depressão do Hospital Geral do Massachusetts (MGH) (44,45), a Escala de Grupos Diagnósticos de Psiquiatria (PDG) (44,45) e o Inventário Rápido de Sintomas Depressivos (QIDS-SR16) (28,37).

O tempo de seguimento mais comum entre os estudos incluídos foi de doze meses (25,31,33,35,36,39,43,44,46). Em quatro estudos, o seguimento foi feito durante seis meses (29,38,42,45). Nos restantes, o tempo de seguimento variou entre as seis semanas (38), os dois meses (41,42), as vinte e seis semanas (32), os dezoito meses (27), os vinte e quatro meses (23), os vinte e sete meses (24) e os cinco anos (28,37).

O principal *outcome* avaliado foi variável, sendo que, maioritariamente, incidiu na apreciação da gravidade dos sintomas depressivos (23,25,27,29,30,38,41,43), na remissão dos sintomas depressivos (32,37,39,46) e na utilização dos serviços de saúde (34,36,40,45). Os QALYs associados a cada intervenção também foram utilizados em três estudos (24,28,42), bem como, a adesão à terapêutica, que foi aplicada em dois artigos (31,33).

Já Lave et al. 1998 (26), comparou os dias livres de depressão associados a cada intervenção e Russell et al. 1999 (35) comparou os diferentes cursos de doença relacionados a cada terapêutica.

O número de hospitalizações foi utilizado por Halpern et al. 2013 (44) como medida de registo da eficácia das intervenções estudadas.

3.3 Avaliação da Qualidade dos Estudos

Nos ensaios randomizados controlados o viés poderá existir no processo de aleatorização, devido ao desvio das intervenções pretendidas, à ocultação de resultados, poderá ocorrer na medição de resultados ou poderá existir um relato seletivo dos resultados (22). A avaliação do risco de viés é apresentada na tabela 1.

A qualidade dos estudos não randomizados é avaliada seguindo três categorias: seleção (onde é avaliada a representatividade dos grupos, a seleção do grupo não exposto, a verificação da exposição e a demonstração que o *outcome* de interesse não estava presente no início do estudo); comparabilidade (onde se avalia o controlo do fator principal e outros que possam estar associados); e resultado (onde se verifica a ocorrência do resultado, se o tempo de seguimento tem duração suficiente para ocorrer o resultado que se pretende avaliar e se o seguimento dos grupos é o adequado) (21). A tabela 2 apresenta os resultados da avaliação da qualidade dos estudos não randomizados.

Tabela 1 – Avaliação do risco de viés para os estudos randomizados. (Verde – baixo risco; Vermelho – risco incerto)

	Duarte et al. 2017	Fantino et al. 2007	Fernandez et al. 2005	Hollinghurst et al. 2014	Judith et al. 1998	Richard set al. 2016	Sava et al. 2009	Singh et al. 2017	Wiles et al. 2016
Processo de Aleatorização	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Desvio das Intervenções Pretendidas	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Ocultação de Resultados	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Medição de Resultados	⚠	✔	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	⚠
Relato Seletivo de Resultados	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔

Tabela 2 – Avaliação da qualidade dos estudos não randomizados

		Forder et al. 1995	Halpern et al. 2013	Yonghua et al. 2011	Monfared et al. 2006	Obenchain et al. 1997	Poret et al. 2001	Russel et al. 1999	Wade et al. 2010
Seleção	Representatividade e do grupo exposto	★	★	★	★		★	★	★
	Seleção do grupo não exposto	★	★	★	★	★	★	★	★
	Verificação da exposição	★	★	★	★	★	★	★	★
	Demonstração que o outcome de interesse não estava presente no início do estudo					★	★	★	★
Comparabilidade	Comparabilidade dos grupos com base no desenho ou análise	★ ★	★ ★	★ ★	★	★	★ ★	★ ★	★ ★
	Resultado	Verificação do Resultado	★	★	★	★	★	★	★
Tempo de seguimento com duração suficiente para o resultado ocorrer		★	★		★	★		★	★
Seguimento adequado dos grupos		★	★	★	★	★	★		★
Estrelas Totais		8/9	8/9	7/9	7/9	7/9	8/9	8/9	9/9

3.4 Medidas de *Outcome*

A metodologia utilizada em cada um dos vinte e quatro estudos incluídos foi variável, pelo que, de seguida, será feita uma descrição da metodologia de cada estudo.

Duarte et al. 2017 (23) avaliou, durante vinte e quatro meses, o impacto na gravidade da sintomatologia depressiva de dois programas que possibilitam a realização da TCC através do computador (MoodGYM e o Beating the Blues), comparando-os com o tratamento habitual pelo médico de família. Esta avaliação foi realizada através do PHQ-9. Para a análise custo-efetividade, determinaram-se os QALYs associados a cada intervenção, através da EQ-5D-3L e da SF-6D, e obteve-se, através dos registos médicos, informação relativa aos custos associados a cada terapêutica, incluindo os valores das consultas, da medicação relacionada com a depressão, da utilização dos serviços de saúde mental, bem como os custos associados à TCC computadorizada. Com base nestes dados, foi calculado o ICER.

Evans-Lacko et al. 2016 (24) comparou o custo-efetividade de uma intervenção estritamente farmacológica, uma recorrendo apenas à TCC e, ainda, uma terceira, que conjugou tanto a farmacologia, como a TCC. Após vinte e sete meses, analisaram-se os QALYs ganhos, calculados através da EQ-5D, os custos associados a cada tratamento e os custos associados à perda de produtividade e absentismo laboral, resultando no cálculo do ICER. A gravidade dos sintomas da população incluída no estudo foi medida com recurso à HAM-D-17.

Fantino et al. 2007 (41) analisou, durante dois meses, a eficácia do Escitalopram e do Citalopram. O principal *outcome* foi a avaliação da gravidade dos sintomas depressivos, estimados através da MADRS, quer aplicada por um profissional de saúde, quer pelo próprio (MADRS-S). Para a análise custo-efetividade, além da resposta ao tratamento, foram considerados os custos diretos dos serviços de saúde, apresentando os resultados da análise na forma de um plano de custo-efetividade incremental, dividido em quatro quadrantes (dominante; menos efetivo – mais custos; mais efetivo – mais custos; menos efetivo – menos custos).

Fernandez et al. 2005 (42) confrontou a eficácia do Escitalopram com a da Venlafaxina, ao longo de dois meses. A sintomatologia da população incluída no estudo foi avaliada recorrendo à MADRS, contudo, o principal *outcome* registado foram os QALYs ganhos em cada grupo estimados, usando o EQ-5D e a QLDS. Os custos associados ao tratamento e os associados à licença por doença, foram analisados tanto agregados, como

isolados, de forma a permitir análises de diferentes perspectivas. A análise custo-efetividade foi apresentada na forma de ICERs.

Forder et al. 1996 (43) comparou diversos Antidepressivos Tricíclicos, nomeadamente, Dosulepina, Amitriptilina, Lofepramina, Clomipramina, Imipramina, Nortriptilina, Trimipramina, Doxepina, Amoxapina, com a Sertralina, um ISRS. Foi realizada uma avaliação clínica global, repetida ao final de doze meses, com especial enfoque na evolução da sintomatologia depressiva. Na estimativa dos custos, foram incluídos os custos hospitalares, com a medicação e os associados ao cuidado informal.

Halpern et al. 2013 (44) avaliou a eficácia do Aripiprazol, da Olanzapina e da Quetiapina, como terapêutica, adjuvante, através do número de hospitalizações associadas a cada intervenção, ao longo de doze meses. Usando a PDG e a MGH, classificou a gravidade dos sintomas depressivos da população estudada. Os custos foram agrupados em duas categorias: totais e relacionados com a saúde mental, sendo os encargos associados a cada terapêutica calculados a partir destes grupos.

Hollinghurst et al. 2014 (25) analisou a eficácia da TCC face ao tratamento habitual, fornecido pelo médico de família. Foi estudada a evolução da sintomatologia depressiva, ao longo de doze meses, recorrendo à BDI-II. De forma a proceder ao cálculo do ICER, foram estimados os QALYs ganhos em cada grupo, usando o EQ-5D-3L, e recolhidos os dados da utilização e respetivos custos dos serviços de saúde e das intervenções estudadas. Foi ainda realizada uma análise custo-utilidade, apresentando uma curva de aceitabilidade do custo-efetividade.

Jing et al. 2011 (45) confrontou a eficácia do Aripiprazol, da Olanzapina e da Quetiapina, como terapêutica adjuvante, através da análise relativa à utilização dos serviços de saúde. A população incluída teve a sua sintomatologia avaliada pela PDG e pela MGH. Quanto aos custos, estes foram agrupados em quatro categorias: totais, cuidados médicos totais (excluí medicação), relacionados com a saúde mental e os cuidados de saúde relativos à saúde mental, e calculados quais os encargos associados a cada intervenção. O tempo de seguimento foi de seis meses.

Lapierre et al. 1995 (46), aferindo a remissão ou manutenção dos sintomas depressivos, através da HAM-D, estudou os *outcomes* resultantes da utilização da Paroxetina e da Imipramina, no espaço de doze meses. As taxas de continuação e de abandono da terapêutica também foram consideradas na análise de custos, sendo analisados os custos associados aos cuidados de saúde, à medicação e os custos associados à recidiva.

Lave et al. 1998 (26) comparou a eficácia da TCC, da Nortriptilina e do tratamento habitual pelo médico de família, durante doze meses. Os sintomas depressivos foram avaliados pela HAM-D e pela BDI, originando o principal *outcome* avaliado, os dias livres de depressão. Foram calculados os custos por dia livre de depressão e por QALY, tendo em consideração os custos diretos (serviços médicos e os inerentes à administração das terapêuticas) e totais (para além dos já referidos, o custo de transportes e o absentismo laboral).

Monfared et al. 2006 (31) avaliou a adesão à terapêutica, durante doze meses, de dois grupos, um tratado com Venlafaxina, e outro com ISRSs, particularmente, Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina e Sertralina. Os autores não avaliaram alterações na gravidade dos sintomas depressivos, tendo a identificação e seleção dos participantes ocorrido seguindo a Classificação Internacional de Doenças – 9. A avaliação dos custos incluiu tanto o número de hospitalizações e respetiva duração da estadia, como o número de visitas aos serviços de saúde.

Nuijten et al. 2012 (32) confrontou a eficácia da Venlafaxina, do Escitalopram e do Citalopram, através da remissão ou permanência dos sintomas, avaliados usando a HAM-D-17. O tempo de seguimento total foi de vinte e seis semanas. Na análise custo-efetividade, foram determinados os QALYS associados a cada fármaco, e analisados os custos, tanto diretos, como indiretos, relacionados com o absentismo laboral e diminuição da produtividade. Desta forma, foi calculado o ICER.

Obenchain et al. 1997 (33) comparou a adesão à terapêutica da Fluoxetina, da Trazodona, dos Antidepressivos Tricíclicos de primeira geração (Amitriptilina, Imipramina) e dos de segunda geração (Desipramina, Nortriptilina), ao longo de doze meses. Foram considerados os custos diretos, relacionados com a prestação dos cuidados de saúde e com a medicação, de forma a reportar o ICER das intervenções.

Poret et al. 2001 (34) analisou a utilização dos serviços de saúde de cada um dos grupos em estudo, tratados com Bupropiona, com um ISRS (Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina), com a Venlafaxina ou com um Antidepressivo Tricíclico, durante seis meses. Apenas foram considerados os custos associados aos cuidados de saúde e à medicação. As alterações na gravidade dos sintomas depressivos da população em estudo não foram avaliadas.

Richards et al. 2016 (27) avaliou a eficácia da TCC em relação à Ativação Comportamental. A gravidade da sintomatologia depressiva (o principal resultado medido) foi examinada com o PHQ-9, ao longo de dezoito meses. Os custos incluídos na

análise prenderam-se com os cuidados de saúde no hospital e nos serviços sociais, medicação e intervenções psicológicas. Através da EQ-5D-3L, foram determinados os QALYs, de forma a calcular o custo por QALY, apresentado sob a forma de um plano de custo-efetividade incremental.

Ross et al. 2019 (28), através dos QALYs associados a cada terapêutica, comparou a efetividade da TCC e dos antidepressivos de segunda geração, nomeadamente, os ISRS, os ISRSN e os atípicos. Para a inclusão da população no estudo, foram aplicadas a HAM-D e o QIDS-SR16, de forma a averiguar a gravidade dos sintomas. Na análise custo-efetividade, os custos foram analisados tanto do ponto de vista do serviço de saúde, como societário (onde se incluiu a diminuição da produtividade e o tempo despendido). Assim, obteve-se um ICER para cada intervenção.

Russell et al. 1999 (35) seguiu o curso de tratamento da Fluoxetina, Paroxetina e Sertralina, procurando avaliar a manutenção e duração de tratamento associada a cada fármaco. Os custos incluídos foram os relacionados com o tratamento da depressão, nomeadamente, o custo da aquisição dos fármacos e os encargos do serviço de saúde.

Sava et al. 2009 (29) estimou a gravidade da sintomatologia depressiva, ao longo de seis meses de tratamento, com Fluoxetina, Terapia Cognitiva e REBT, aplicando a HAM-D e a BDI. Para além disso, determinaram-se os dias livres de depressão e os QALYs, de forma a permitir uma análise mais completa, sendo de seguida calculado o custo por QALY.

Sclar et al. 1995 (36) comparou a utilização dos serviços de saúde por parte de três grupos, medicados com Fluoxetina, Paroxetina e Sertralina, durante doze meses, analisando os custos associados a cada grupo. As alterações da sintomatologia depressiva não foram apreciadas.

Singh et al. 2017 (37) verificou a remissão dos sintomas depressivos através do QIDS-SR16. Ao longo de cinco anos, acompanhou três grupos, alvos de três intervenções distintas: Bupropiona, Sertralina e Venlafaxina. Os custos calculados incluíram os inerentes à utilização dos serviços de saúde e a medicação, tanto para a depressão, como a dirigida aos efeitos secundários provocados pelos antidepressivos, não sendo incluídos os custos indiretos.

Taneja et al. 2012 (38) testou a eficácia da associação de um antipsicótico atípico (Aripiprazol, Quetiapina ou Olanzapina) como tratamento adjuvante dos antidepressivos. Ao final de seis semanas, a gravidade da sintomatologia depressiva foi avaliada pela

MADRS. O custo-efetividade foi estimado em custo por intervenção adicional, face à terapia apenas com antidepressivos, incluindo custos com a medicação e com os serviços de saúde, onde se abrangeram os relacionados com eventos adversos.

Wade et al. 2005 (39) estudou as diferenças na remissão de sintomas em doentes tratados com Escitalopram, Venlafaxina e Citalopram genérico, num espaço de seis meses. A escala MADRS serviu de instrumento para avaliação de sintomas, havendo o registo de recidiva da sintomatologia e da manutenção ou abandono da terapêutica. O absentismo laboral foi incluído nos custos, juntamente com os custos diretos, sendo a análise custo-efetividade apresentada na forma de gráficos de dispersão, num plano custo-efetividade.

Wade et al. 2010 (40) analisou a utilização dos serviços de saúde, ao longo de doze meses, por três grupos, sujeitos a três intervenções diferentes. O primeiro, medicado com Escitalopram, o segundo, com ISRS genéricos, nomeadamente, Citalopram, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, e o terceiro, com Venlafaxina. Incluíram-se os encargos associados aos serviços de saúde, apresentando o custo por doente para cada intervenção.

Wiles et al. 2016 (30) avaliou a eficácia da TCC como terapia adjuvante do tratamento habitual. Assim, registou a gravidade da sintomatologia, ao longo de quarenta e oito meses, recorrendo à BDI-II. Através do EQ-5D-5L, foram determinados os QALYs, sendo a análise custo-efetividade apresentada na forma de ICER.

Em síntese, a apresentação mais frequente da avaliação económica foi o rácio custo-efetividade incremental (23-30,32,33,38,39,41,42). Na maior parte, o ICER foi explicitado na forma de custo por QALY ganho, sendo que, nestes casos, estes dois termos são sinónimos. Em alguns destes estudos, o ICER foi apresentado sob a forma de um plano custo-efetividade incremental (39,41) e ainda num outro (25) foi apresentado na forma de uma curva custo-efetividade.

Para além disso, os parâmetros incluídos nos custos em análise também foram bastante variáveis. Em alguns estudos, apenas foram incluídos custos diretos, tais como os valores das consultas, os custos dos fármacos estudados, os encargos dos serviços de saúde no tratamento destes doentes, entre outros. Já noutros, para além dos referidos anteriormente, foram igualmente contabilizados a perda de produtividade e absentismo laboral. Assim, tornou-se pertinente analisar caso a caso.

3.5 Intervenções terapêuticas

Para uma análise mais clara dos resultados, os *outcomes* dos estudos incluídos foram agrupados em duas categorias: Psicoterapia e Farmacoterapia.

Os resultados obtidos em cada estudo incluído estão resumidos no Apêndice 2.

3.5.1 Psicoterapia

Dos vinte e quatro estudos incluídos, oito abordavam intervenções psicológicas, obtendo os resultados descritos em seguida.

No estudo de Duarte et al. 2017 (23) nenhum dos programas de TCC avaliados (Beating the Blues e MoodGYM) são mais custo-efetivos do que o tratamento usual. Aliás, quando usada a escala EQ-5D-3L para determinar os QALYs associados ao tratamento usual, este provavelmente seria mais custo-efetivo, apesar de as diferenças não serem estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

Ross et al. 2019 (28), tendo um horizonte de cinco anos, associou a TCC a um aumento dos QALYs de 0,055 e uma redução dos custos de 1800\$ face aos antidepressivos de 2^a geração, no entanto, esta diferença não é estatisticamente significativa, não sendo possível afirmar que uma das intervenções é superior à outra do ponto de vista do custo-efetividade.

Também Richards et al. 2016 (27) não identificou diferenças significativas entre a TCC e a Ativação Comportamental, quer a nível da redução de sintomas depressivos e da melhoria da qualidade de vida, quer a nível dos seus custos associados (serviços de saúde e medicação), com exceção dos menores custos relacionados diretamente com a intervenção da Ativação Comportamental ($p < 0,0001$). Contudo, é importante ressaltar que a Ativação Comportamental, sendo tão eficaz como a TCC, é mais fácil de implementar, já que não necessita de profissionais com vasto treino em psicoterapias.

No entanto, os resultados obtidos por Wiles et al. 2016 (30) diferem dos apresentados previamente. Os participantes do grupo experimental, tratados com TCC + Tratamento Usual, tiveram uma redução média de 3,6 pontos na escala BDI-II face ao grupo tratado apenas com o tratamento usual ($p < 0,001$). O grupo de intervenção apresentou um ganho de QALYs superior (0,595 vs 0,544), apresentando uma razão de custo efetividade incremental de 6890£. Numa sociedade disposta a pagar 20000£ por

QALY, tal como sugerido pelo NICE, existe a probabilidade de 0,92 de esta ser uma intervenção custo-efetiva.

Similarmente, no Reino Unido, Hollinghurst et al. 2014 (25) realizou um RCT que sugere que a TCC é uma intervenção custo-efetiva na terapêutica da depressão resistente ao tratamento, apresentando um custo por QALY de 14911£ e um ganho de 0,057 QALYs, em relação ao tratamento usual. Quando analisada a curva de aceitabilidade do custo-efetividade, com um limite de 20000£ por QALY, a probabilidade de a TCC ser custo-efetiva é de 0,74. Com um limite de 30000£, esta probabilidade sobe para 0,91.

Evans-Lacko et al. 2016 (24), Lave et al. 1998 (26) e Sava et al. 2009 (29) compararam a eficácia de psicoterapias com a de intervenções farmacológicas, apresentando, tendencialmente, resultados favoráveis às psicoterapias. O primeiro, demonstrou que a TCC isolada e a opção combinada (TCC + Farmacoterapia) associaram-se a QALYs equivalentes (1,30 e 1,31, respetivamente) e superiores à intervenção farmacológica isolada. Contudo, a TCC isolada demonstrou ser a opção mais custo-efetiva, com um ICER de 22225€. (24)

Já o segundo, expôs os dias livres de depressão proporcionados por cada terapêutica. A Nortriptilina apresenta mais nove dias em relação à TCC e mais cinquenta e oito comparativamente ao tratamento habitual pelo médico de família, usando a HAM-D ($p < 0,01$), e mais trinta e três e setenta e dois dias, respetivamente, avaliando pela BDI ($p = 0,01$). Os custos da Nortriptilina e da TCC são substancialmente superiores aos do tratamento habitual ($p < 0,001$). O custo por dia livre de depressão da Nortriptilina variou entre 11,44\$ e 14,79\$ ($p < 0,01$), traduzindo-se num valor por QALY entre 10181\$ e 13163\$ ($p < 0,01$). O custo por dia livre de depressão da TCC variou entre 29,36\$ (HRS-D, $p = 0,04$) e 32,44\$ (BDI, $p > 0,05$), traduzindo-se num valor por QALY entre 26130\$ (HRS-D, $p = 0,04$) e 13163\$ (BDI, $p > 0,05$). Assim, tanto a Nortriptilina, como a TCC demonstram melhores *outcomes* do que o tratamento habitual, mas associadas a mais custos. (26)

Por último, as 3 intervenções estudadas por Sava et al. 2009 (29) não apresentaram diferenças significativas na redução de sintomas. Os custos associados foram de 504,84\$/cliente para a Terapia Cognitiva, 518,55\$/cliente para a REBT e de 666,94\$/cliente para a Fluoxetina. Assim, a Terapia Cognitiva e a REBT, tanto realizando uma análise custo-efetividade, como uma custo-utilidade, foram superiores à Fluoxetina ($p < 0,01$).

Resumindo, dos estudos incluídos, três apresentaram diferenças estatisticamente significativas, apontando a TCC como sendo a intervenção mais custo-efetiva (24,25,30).

No entanto, outros três estudos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, quando comparada a TCC com outras intervenções, quer psicológicas, quer farmacológicas (23,27,28). Um estudo, demonstrou que tanto a Nortriptilina e como a TCC se associaram a melhores *outcomes* mas a mais custos. (26)

Existiu ainda um estudo que não incidiu sobre a TCC, mas demonstrou que a Terapia Cognitiva e a REBT são mais custo-efetivas do que a Fluoxetina (29).

3.5.2 Farmacoterapia

Dos vinte e quatro estudos incluídos, dezasseis abordavam apenas intervenções farmacológicas, obtendo os resultados descritos em seguida.

Num RCT realizado em França, Fantino et al. 2007 (41) demonstrou que o Escitalopram se revelou mais custo-efetivo do que o Citalopram de referência ($p < 0,05$), associando-se a uma redução de 2,1 pontos na escala MADRS e de 1,3 pontos na MADRS-S, e a um custo de 96€, face aos 163€ associados ao Citalopram de referência. No entanto, quando comparado com o Citalopram genérico, apesar de o Escitalopram continuar a ser a opção mais barata, as diferenças não são significativas.

Também Nuijten et al. 2012 (32) associou o Escitalopram a uma poupança de 263€ e um ganho de 0,0062 QALYs, quando comparado com a Venlafaxina, e uma poupança de 1992€ e um ganho de 0,0166 QALY comparado com o Citalopram. O ICER foi estimado em 16636€, comparado com a Venlafaxina, e em 7553€, comparado com o Citalopram.

Fernandez et al. 2005 (42) demonstrou que o Escitalopram e a Venlafaxina se associaram a melhorias na qualidade de vida semelhantes ($p < 0,001$). Quanto aos custos, o Escitalopram associou-se a menos custos em relação à Venlafaxina (110€ vs 161€), no entanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas.

No estudo de Wade et al. 2010 (40), o número de hospitalizações foi significativamente menor no grupo tratado com Escitalopram face ao tratado com ISRS ($p = 0,04$) e ao tratado com Venlafaxina ($p = 0,01$). Relativamente aos custos com os cuidados de saúde, não existiram diferenças significativas entre os grupos tratados com Escitalopram e ISRS. Quando comparado com a Venlafaxina, o Escitalopram demonstrou uma poupança de 451£ por doente tratado ($p < 0,0001$).

Ainda relativamente ao Escitalopram, Wade et al. 2005 (39) estudou o custo-efetividade deste fármaco, bem como do Citalopram genérico e da Venlafaxina. Comparado com o Citalopram, o Escitalopram foi dominante, tanto do ponto de vista do serviço de saúde, como da sociedade, apresentando uma poupança de 201£ e 884£ por paciente tratado com sucesso, respetivamente. Quando comparado com a Venlafaxina, a taxa de sucesso do tratamento foi semelhante (Escitalopram: 68,9% e Venlafaxina: 68,5%). Do ponto de vista do serviço de saúde, o tratamento com Escitalopram permitiu uma poupança de 61£ por doente tratado com sucesso. Do ponto de vista da sociedade, não existiram diferenças relevantes. Assim, o Escitalopram foi também considerado dominante face à Venlafaxina.

Contudo, de acordo com Monfared et al. 2006 (31), a Venlafaxina, frente aos ISRSs, associou-se a uma maior adesão à terapêutica ($p < 0,001$) e a uma menor necessidade de alterar o fármaco administrado ($p = 0,0025$). Apesar de os custos de hospitalização serem menores no grupo tratado com Venlafaxina ($p < 0,02$), não existe uma diferença significativa nos custos totais entre os 2 grupos em estudo.

Comparando a eficácia da Paroxetina com a da Imipramina, Lapierre et al. 1995 (46), sugere que a Paroxetina (com uma taxa de continuação $\geq 47\%$) é a opção terapêutica que apresenta uma melhor relação custo-benefício. Isto deve-se aos custos associados à falência terapêutica após o início do tratamento, refletindo uma elevada taxa de doentes que não respondem à terapêutica com Imipramina (10%). Em 12 meses, a utilização da Paroxetina como intervenção terapêutica permitiu uma redução de 96\$ por doente face à Imipramina.

Contudo, no estudo de Sclar et al. 1995 (36), tanto a Paroxetina, como a Sertralina, foram associadas a maiores custos (contabilizando a farmacoterapia e a utilização dos serviços de saúde) face à Fluoxetina ($p \leq 0,05$). O tratamento com Paroxetina representou um aumento de 284,68\$/utente ao longo de um ano ($p \leq 0,05$) e com Sertralina, um aumento de 315,96\$/utente num ano ($p \leq 0,05$). Este aumento de custos relacionou-se com a maior necessidade de titulação da dose da Paroxetina (28,1%) e da Sertralina (40,3%), em relação à Fluoxetina (16,1%).

Já no estudo de Russell et al. 1999 (35) a Paroxetina teve uma duração de tratamento inferior à dos outros dois grupos ($p < 0,001$), já que se associou a uma maior probabilidade de ser necessário a mudança para outro ISRS (21,3%, $p = 0,001$). A Fluoxetina associou-se à menor probabilidade de mudança na terapêutica ($p = 0,001$). Os custos associados à prescrição foram superiores no grupo da Fluoxetina ($p < 0,001$). O custo total do tratamento relacionado com a doença do grupo da Fluoxetina foi

significativamente superior quando comparado com o da Sertralina ($p=0,037$) mas não quando comparado com o da Paroxetina ($p=0,141$). O curso do tratamento e os custos não-farmacêuticos relacionados com a depressão foram semelhantes entre os grupos.

Quanto à Fluoxetina, os resultados obtidos por Obenchain et al. 1997 (33) diferem dos relatados do estudo previamente apresentado. Este autor demonstrou que a Fluoxetina apresenta ser mais custo efetiva, apresentando uma redução nos custos anuais dos serviços de saúde de 16,48\$ (0,2%) e um ICER de -16,48\$/% (o valor da diferença do custo médio do tratamento por doente foi de -193\$ e o valor da diferença da percentagem média da efetividade de doentes estáveis foi de 11,71%, ficando assim localizado no quadrante dominante), relativamente aos antidepressivos tricíclicos de primeira e segunda geração, bem como, relativamente à Trazodona.

Relativamente aos Antidepressivos Tricíclicos, Poret et al. 2001 (34) comparou os custos totais do tratamento com estes fármacos com os custos do tratamento com Bupropiona, ISRS (Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina) e Venlafaxina. A Bupropiona associou-se a menores custos comparando com os antidepressivos tricíclicos e com a Sertralina ($p<0,05$). No que concerne aos ISRS e à Venlafaxina, as diferenças não foram significativas.

Forder et al. 1996 (43) associou os Antidepressivos Tricíclicos a maiores custos ($p=0,0039$) e a uma menor diminuição dos sintomas depressivos ($p<0,01$) face à Sertralina. Assim, a Sertralina foi considerada mais custo-efetiva.

Singh et al. 2017 (37), num RCT, analisou a eficácia da Bupropiona, da Sertralina e da Venlafaxina. Após o ajuste para multiplicidade, usando a correção de Bonferroni, nenhuma das três intervenções estudadas apresentou diferenças significativas, quer ao nível dos custos, quer ao nível da resposta ao tratamento, avaliada através da remissão dos sintomas nos utentes sujeitos à intervenção. Assim, nenhuma das intervenções demonstrou ser mais custo-efetiva.

Foram incluídos três estudos que exploraram a eficácia dos antipsicóticos atípicos. No primeiro, através de uma comparação não randomizada, Halpern et al. 2013 (44) obteve resultados que associaram o Aripiprazol a menos custos relacionados com os serviços de saúde mental e a menos custos globais ($p<0,001$), comparando com a Olanzapina e a Quetiapina. A probabilidade de hospitalização foi também menor ($p<0,001$).

Os resultados do estudo de Jing et al. 2011 (45) demonstraram que relativamente à utilização dos serviços de saúde mental, o Aripiprazol associou-se a uma utilização significativamente menor quando comparado com a Quetiapina ($p < 0,001$). Confrontado com a Olanzapina, as diferenças não foram significativas. Já relativamente aos custos, após o ajuste às co-variáveis clínicas e demográficas, o Aripiprazol revelou-se a opção associada a menores custos face à Quetiapina ($p < 0,001$) e à Olanzapina ($p = 0,04$).

Também Taneja et al. 2012 (38) demonstrou que, após 6 semanas de tratamento, os antipsicóticos atípicos associaram-se a melhores resultados clínicos em doentes com resposta inadequada à monoterapia antidepressiva, sobretudo o Aripiprazol, com uma percentagem de resposta à terapêutica de 49%, 19% superior à monoterapia com antidepressivo. A terapêutica adjuvante com Aripiprazol produziu o custo por intervenção adicional mais baixo (3447\$) comparado com a Quetiapina (8725\$ se 150mg/dia ou 6000\$ se 300mg/dia) e com a Olanzapina/Fluoxetina (3993\$).

Sintetizando, dos seis estudos que analisaram o Escitalopram, quatro revelaram que esta opção era a mais custo-efetiva em relação à Venlafaxina (32,39,40) e ao Citalopram (32,41). Os outros dois estudos, não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre o Escitalopram e a Venlafaxina (42) e entre a Venlafaxina e ISRSs (Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina) (31).

A Paroxetina revelou ter um custo-benefício maior em relação à Imipramina (46), ao passo que os resultados dos estudos nos quais foi incluída a Fluoxetina foram bastante dispare. Em dois estudos, a Fluoxetina foi associada a menores custos em relação à Paroxetina e à Sertralina (36) e em relação aos antidepressivos tricíclicos de primeira e segunda geração e à Trazodona, sendo considerada mais custo-efetiva (33). Já num terceiro, a Fluoxetina foi associada a maiores custos face à utilização da Sertralina, não existindo diferenças estatisticamente significativas com a Paroxetina (35).

Já a Sertralina demonstrou ser mais custo-efetiva do que os Antidepressivos Tricíclicos (43) mas associou-se a maiores custos quando comparada com a Bupropiona (34). A Bupropiona, comparativamente com os antidepressivos tricíclicos, representou menos encargos, mas quando comparada com os ISRSs e a Venlafaxina, as diferenças não foram estatisticamente significativas (34,37).

Quanto aos antipsicóticos atípicos, os três estudos incluídos foram unânimes na avaliação custo-efetiva do Aripiprazol, da Olanzapina e da Quetiapina como terapêutica adjuvante, demonstrando que o Aripiprazol é a opção mais custo-efetiva (38,44,45).

4. Discussão

Examinando os resultados obtidos, é difícil chegar a uma única conclusão e indicar qual a intervenção mais custo-efetiva, existindo diversos fatores para que tal suceda. Por um lado, o principal resultado avaliado, bem como a forma de o medir, são bastante variáveis, tornando a sua comparação mais difícil. Por outro lado, os custos incluídos em cada estudo também variaram, podendo, nos casos em que a seleção dos custos foi mais restrita, não ter sido possível avaliar na totalidade o impacto das intervenções, nomeadamente ao nível da produtividade e do absentismo laboral. Para além disso, dificulta a comparação entre estudos.

É necessário ainda ter em atenção o país no qual é realizado o estudo. As diferenças nos sistemas de saúde, bem como os níveis de desenvolvimento económico, podem ter influência nos custos, sendo necessário ter alguma precaução quando comparados estudos de países com contextos económicos distintos.

Por último, as árvores de decisão nas quais os estudos de modelização se baseiam têm como suporte dados e assunções obtidos previamente noutros estudos, podendo haver aqui algum risco de viés.

No entanto, é possível retirar algumas inferências. Existe evidência de que o Escitalopram é mais custo-efetivo comparado à Venlafaxina (32,39,40) e ao Citalopram (32,41), permitindo poupanças entre os 67€ (41) e os 1992€ (32) por doente tratado, dependendo dos custos considerados. Associou-se ainda a um menor número de hospitalizações (40) e a uma maior redução da sintomatologia depressiva (41).

Relativamente à Fluoxetina, foi considerada mais custo efetiva em relação à Trazodona, aos Antidepressivos Tricíclicos de primeira e de segunda geração (33) e à Paroxetina (36). Quando comparada com a Sertralina, os resultados foram díspares. Enquanto Sclar et al. 1995 (36) demonstrou que a Fluoxetina é mais custo-efetiva comparativamente com a Sertralina, Russell et al. 1999 (35) chegou à conclusão contrária, considerando a Sertralina mais custo-efetiva. Tal poderá ser explicado pelo facto de Sclar et al. 1995 (36) ter incluído os custos associados à titulação da dose dos fármacos, sendo que a Sertralina se associou a uma necessidade de titulação em 40,3% dos doentes tratados com este fármaco, face aos 16,1% dos doentes tratados com Fluoxetina.

Existe evidência de que a Paroxetina apresenta uma relação custo-benefício superior à Imipramina, essencialmente devido aos custos associados à falência terapêutica com Imipramina (46).

A Bupropiona demonstrou ser mais custo-efetiva em relação à Sertralina e aos Antidepressivos Tricíclicos, apresentando um custo inferior por doente tratado de 292\$ e de 1497\$ em seis meses, respetivamente (34). Também a Sertralina se revelou mais custo-efetiva face aos Antidepressivos Tricíclicos, representando uma poupança média por doente de 185,92£ (43).

Halpern et al. 2013 (44), Jing et al. 2011 (45) e Taneja et al. 2012 (38) demonstraram que o Aripiprazol é a opção mais custo-efetiva, como terapêutica adjuvante, face à Olanzapina e à Quetiapina. Para além dos menores custos associados, constatados nos três estudos, o Aripiprazol associou-se a uma resposta à terapêutica 19% superior em relação à monoterapia com um antidepressivo (38).

Quanto às psicoterapias, não é ainda possível definir se a TCC é mais custo-efetiva ou não, comparativamente a intervenções psicológicas ou farmacológicas, já que, dos estudos que incluíram esta intervenção, a maioria não demonstrou diferenças significativas (23,27–29). No entanto, alguns estudos evidenciaram a TCC como opção mais custo-efetiva (24,25,30).

Sava et al. 2009 (29) demonstrou que a Terapia Cognitiva e a REBT são mais custo-efetivas do que a Fluoxetina. Contudo, tal como referido pelo autor, é necessário ter em atenção que o estudo foi realizado na Roménia, e que o salário dos terapeutas que prestam as intervenções estudadas, poderá ter influência na avaliação dos custos.

As recomendações atuais sugerem a utilização de antidepressivos, nomeadamente os ISRS, como tratamento de primeira linha em episódios moderados a graves da perturbação depressiva (9,11). Os resultados obtidos no presente trabalho vão ao encontro destas recomendações, já que a Fluoxetina, a Sertralina, a Paroxetina e o Escitalopram foram, tendencialmente, as opções mais custo-efetivas, sendo estas quatro opções todos ISRS.

Quanto à segunda linha de tratamento, as recomendações existentes sugerem adicionar um segundo antidepressivo, um antipsicótico de segunda geração ou ainda Lítio (11). Relativamente à terapêutica adjuvante com um antipsicótico de segunda geração, os resultados obtidos demonstraram que o Aripiprazole é uma opção significativamente mais custo-efetiva em relação à Quetiapina e à Olanzapina. Assim, é pertinente investir no

estudo desta área, já que poderá ser possível otimizar as recomendações, especificando qual o antipsicótico que deve ser usado, caso o Aripiprazole demonstre, de facto, ser a opção mais custo-efetiva.

Quanto às psicoterapias, tendo em consideração os resultados de Richards et al. 2016 (27), torna-se essencial a realização de mais estudos comparativos entre a TCC e outras técnicas mais simples e com menos custos associados, tais como a Ativação Comportamental, podendo levar a um desenvolvimento das recomendações existentes atualmente (9).

5. Conclusões

A perturbação depressiva tem um enorme impacto, quer a nível económico, quer a nível da saúde das populações, afetando um número cada vez maior de pessoas a nível mundial. Assim, torna-se essencial tornar as intervenções terapêuticas o mais custo-efetivas possível.

Das diferentes intervenções confrontadas, tanto o Escitalopram, como o Aripiprazol, este último como terapêutica adjuvante, se evidenciaram como opções custo-efetivas. Contudo, estes dois fármacos foram comparados apenas com um número bastante limitado de intervenções, não sendo possível considerá-los como sendo os mais custo-efetivos no tratamento da depressão major.

A Fluoxetina, a Sertralina e a Paroxetina demonstraram ser, tendencialmente, opções custo-efetivas. No entanto, em alguns dos estudos incluídos, os resultados contradizem esta afirmação, pelo que é necessária a realização de mais estudos de forma a esclarecer esta questão.

Já os antidepressivos tricíclicos demonstraram ser uma opção pouco custo-efetiva, visto que, nos estudos que incluíram esta intervenção, foram sempre a opção que apresentou piores resultados.

As intervenções psicológicas demonstraram ser, tendencialmente, opções custo-efetivas, mesmo que alguns dos estudos não apresentassem resultados estatisticamente significativos.

As principais limitações do presente trabalho prendem-se com a escassez de análises custo-utilidade e custo-efetividade no tratamento da depressão major, particularmente em indivíduos com sintomatologia grave, e com a inexistência de *outcomes* universais que permitam uma mais fácil comparação entre estudos. Assim, para além de recomendar a realização de mais estudos nesta área, recomenda-se que, nos próximos trabalhos publicados, haja uma uniformização, tanto dos parâmetros avaliados, como do método de avaliação económica.

Bibliografia

1. Almeida JC de, Mateus P, Xavier M, Tomé G, Katschnig H, Saraceno B. Joint Action on Mental Health and Welbeing: Towards Community-based and Socially Inclusive Mental Health Care. 2015. 1–341 p.
2. Xavier M, Paixão I, Mateus P, Goldschmidt T, Pires P, Narigão M, et al. Relatório da Avaliação do Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016 e propostas prioritárias para a extensão a 2020 [Internet]. 2017. 1–32 p. Available from: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/08/RelAvPNSM2017.pdf>
3. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates [Internet]. Geneva; 2017. Available from: https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/
4. Almeida JMC de, Xavier M, Cardoso G, Pereira MG, Gusmão R, Corrêa B, et al. Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental: 1º Relatório [Internet]. Lisboa; 2013. Available from: http://www.fcm.unl.pt/main/alldoc/galeria_imagens/Relatorio_Estudo_Saude-Mental_2.pdf
5. Figueiredo ML, Sampaio D, Afonso P. Manual Psiquiatria Clínica. Lisboa: LIDEL; 2014.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th editio. Association AP, editor. 2013.
7. Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. 7th editio. Oxford: Oxford University Press; 2018.
8. World Health Organization(WHO). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization, editor. Genebre; 1993.

9. The National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: Recognition and management. NICE - Natl Inst Heal Care Excell [Internet]. 2009;(4). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741>
10. Direcção-Geral de Saúde. Normas DGS: Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto. Direção Geral de Saúde [Internet]. 2012;034/2012:1–21. Available from: <https://nocs.pt/terapeutica-depressao-major/>
11. Taylor D, Barnes T, Young A. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 13th Editi. Hoboken, NJ; 2018.
12. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, et al. Design paper Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR * D): rationale and design. doi: 10.1016/S0197-2456(03)00112-0
13. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. A review. *J Health Econ.* 1986;5(1):1–30. doi: 10.1016/0167-6296(86)90020-2
14. Infarmed. Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos. Infarmed [Internet]. 1998;1–44. Available from: http://www.ispor.org/peguidelines/source/orien_metodologicas_eaem.pdf
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada [Internet]. 4th editio. CADTH, editor. Ottawa; 2017. 76 p. Available from: <https://www.cadth.ca/about-cadth/how-we-do-it/methods-and-guidelines/guidelines-for-the-economic-evaluation-of-health-technologies-canada>
16. Appleby J, Devlin N, Parkin D, Buxton M, Chalkidou K. Searching for cost effectiveness thresholds in the NHS. *Health Policy (New York).* 2009;91(3):239–45. doi: 10.1016/j.healthpol.2008.12.010
17. Marques A, Lourenço Ó, Ortsäter G, Borgström F, Kanis JA, da Silva JAP. Cost-Effectiveness of Intervention Thresholds for the Treatment of Osteoporosis Based on FRAX® in Portugal. *Calcif Tissue Int.* 2016;99(2):131–41. doi: 10.1007/s00223-016-0132-8

18. PORDATA - PIB per capita [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 20]. Available from: [https://www.pordata.pt/Portugal/PIB+per+capita+\(base+2016\)-2297](https://www.pordata.pt/Portugal/PIB+per+capita+(base+2016)-2297)
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372(71). doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
20. Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. *Acta Med Port*. 2019;32(3):227–35. doi: 10.20344/amp.11923
21. Wells, G. A, Shea, B., O’Connell D et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Ottawa; 2009.
22. Sterne J, Savović J, Page M, Elbers R, Blencowe N, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366. doi: 10.1136/bmj.l4898
23. Duarte A, Walker S, Littlewood E, Brabyn S, Hewitt C, Gilbody S, et al. Cost-effectiveness of computerized cognitive-behavioural therapy for the treatment of depression in primary care: findings from the Randomised Evaluation of the Effectiveness and Acceptability of Computerised Therapy (REEACT) trial. *Psychol Med*. 2017 Jul 1;47(10):1825–35. doi: 10.1017/S0033291717000289
24. Evans-Lacko S, Koeser L, Knapp M, Longhitano C, Zohar J, Kuhn K. Evaluating the economic impact of screening and treatment for depression in the workplace. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Jun 1;26(6):1004–13. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.005
25. Hollinghurst S, Carroll FE, Abel A, Campbell J, Garland A, Jerrom B, et al. Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: Economic evaluation of the CoBaIT Trial. *Br J Psychiatry*. 2014 Jan;204(1):69–76. doi: 10.1192/bjp.bp.112.125286
26. Lave JR, Frank RG, Schulberg HC, Kamlet MS. Cost-effectiveness of treatments for major depression in primary care practice. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):645–51. doi: 10.1001/archpsyc.55.7.645

27. Richards DA, Ekers D, McMillan D, Taylor RS, Byford S, Warren FC, et al. Cost and Outcome of Behavioural Activation versus Cognitive Behavioural Therapy for Depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Aug 27 ;388(10047):871–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31140-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31140-0)
28. Ross EL, Vijan S, Miller EM, Valenstein M, Zivin K. The cost-effectiveness of cognitive behavioral therapy versus second-generation antidepressants for initial treatment of major depressive disorder in the United States a decision analytic model. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):785–95. doi: 10.7326/M18-1480
29. Sava FA, Yates BT, Lupu V, Szentagotai A, David D. Cost-effectiveness and cost-utility of cognitive therapy, rational emotive behavioral therapy, and fluoxetine (Prozac) in treating depression: A randomized clinical trial. *J Clin Psychol*. 2009;65(1):36–52. doi: 10.1002/jclp.20550
30. Wiles NJ, Thomas L, Turner N, Garfield K, Kounali D, Campbell J, et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: Follow-up of the CoBaT randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*. 2016 Feb 1;3(2):137–44. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00495-2
31. Monfared AAT, Han D, Sheeny O, Bexton B, LeLorier J. Assessment of Canadian provincial expenditures in depressed patients treated with venlafaxine XR versus SSRIs: The APEX Study. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jan;22(1):83–94. doi: 10.1185/030079906X80314
32. Nuijten MJC, Brignone M, Marteau F, den Boer JA, Hoencamp E. Cost-Effectiveness of Escitalopram in Major Depressive Disorder in the Dutch Health Care Setting. *Clin Ther* [Internet]. 2012;34(6):1364–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22578310>
33. Obenchain RL, Melfi CA, Croghan TW, Buesching DP. Bootstrap analyses of cost effectiveness in antidepressant pharmacotherapy. *Pharmacoeconomics*. 1997;11(5):464–72. doi: 10.2165/00019053-199711050-00008
34. Poret AW, Neslusan C, Ricci JF, Wang S, Khan ZM, Kwong JW. Retrospective analysis of the health-care costs of bupropion sustained release in comparison with other antidepressants. *Value Heal*. 2001;4(5):362–9. doi: 10.1046/j.1524-4733.2001.45068.x

35. Russell JM, Berndt ER, Miceli R, Colucci S, Grudzinski AN. Course and cost of treatment for depression with fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Am J Manag Care*. 1999 May;5(5):597–606. Available from: <https://www.ajmc.com/view/may99-916p597-606>
36. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, Galin RS, Legg RF, Nemec NL, et al. Antidepressant Pharmacotherapy: Economic Evaluation of Fluoxetine, Paroxetine and Sertraline in a Health Maintenance Organization. *J Int Med Res*. 1995;23(6):395–412. doi: 10.1177/030006059502300601
37. Singh A, Brooks MM, Voorhees RE, Potter MA, Roberts MS, Luther JF, et al. Cost-effective drug switch options after unsuccessful treatment with an ssri for depression. *Psychiatr Serv*. 2017 Jan 1;68(1):81–7. doi: 10.1176/appi.ps.201500448
38. Taneja C, Papakostas GI, Jing Y, Baker RA, Forbes RA, Oster G. Cost-Effectiveness of Adjunctive Therapy with Atypical Antipsychotics for Acute Treatment of Major Depressive Disorder. *Ann Pharmacother*. 2012 May;46(5):642–9. doi: 10.1345/aph.1Q326
39. Wade AG, Toumi I, Hemels MEH. A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2005 Apr;21(4):631–41. doi: 10.1185/030079905X41462
40. Wade AG, Saragoussi D, Despiégl N, François C, Guelfucci F, Toumi M. Healthcare expenditure in severely depressed patients treated with escitalopram, generic SSRIs or venlafaxine in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2010 May;26(5):1161–70. doi: 10.1185/03007991003738519
41. Fantino B, Moore N, Verdoux H, Auray JP. Cost-effectiveness of escitalopram vs. citalopram in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(2):107–15. doi: 10.1097/YIC.ob013e3280128d16
42. Fernandez JL, Montgomery S, Francois C. Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder. Vol. 23, *PharmacoEconomics*. 2005. p. 155–67. doi: 10.2165/00019053-200523020-00007
43. Forder J, Kavanagh S, Fenyo A. A comparison of the cost-effectiveness of sertraline versus tricyclic antidepressants in primary care. *J Affect Disord*. 1996 Jun 5;38(2–3):97–111. doi: 10.1016/0165-0327(95)00098-4

44. Halpern R, Nadkarni A, Kalsekar I, Nguyen H, Song R, Baker RA, et al. Medical Costs and Hospitalizations Among Patients with Depression Treated with Adjunctive Atypical Antipsychotic Therapy: An Analysis of Health Insurance Claims Data. *Ann Pharmacother*. 2013 Jul;47(7-8):933-45. doi: 10.1345/aph.1R622
45. Jing Y, Kalsekar I, Curkendall SM, Carls GS, Bagalman E, Forbes RA, et al. Intent-to-treat analysis of health care expenditures of patients treated with atypical antipsychotics as adjunctive therapy in depression. *Clin Ther*. 2011 Sep;33(9):1246-57. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.07.015
46. Lapierre Y, Bentkover J, Schainbaum S, Manners S. Direct cost of depression: Analysis of treatment costs of paroxetine versus imipramine in Canada. *Can J Psychiatry*. 1995;40(7):370-7. doi: 10.1177/070674379504000703

Apêndices

Apêndice 1 – Tabela resumo das características dos estudos incluídos

Autor, Ano	País	Desenho do Estudo	Intervenções Estudadas	Gravidade dos Sintomas	Tempo de Seguimento	Principal Outcome
Duarte et al. 2017	Reino Unido	RCT	TCC Computadorizada (MoodGYM e Beating the Blues) Tratamento Habitual pelo Médico de Família	PHQ-9	24 meses	Gravidade Sintomatologia Depressiva
Evans-Lacko et al. 2016	Alemanha	Modelo	Intervenção Farmacológica TCC Farmacológica + TCC	HAM-D-17	27 meses	QALYs
Fantino et al. 2007	França	RCT	Escitalopram Citalopram	MADRS e MADRS-S	2 meses	Gravidade Sintomatologia Depressiva
Fernandez et al. 2005	Reino Unido, Alemanha, França, Espanha, Dinamarca, Finlândia	RCT	Escitalopram Venlafaxina	MADRS	2 meses	QALYs

Apêndice 1 – Tabela resumo das características dos estudos incluídos (continuação)

Autor, Ano	País	Desenho do Estudo	Intervenções Estudadas	Gravidade dos Sintomas	Tempo de Seguimento	Principal Outcome
Forder et al. 1996	Reino Unido	Comparação Não Randomizada	Antidepressivos Tricíclicos (Dosulepina, Amitriptilina, Lofepramina, Clomipramina, Imipramina, Nortriptilina, Trimipramina, Doxepina, Amoxapina) Sertralina	Avaliação Clínica Global	12 meses	Gravidade Sintomatologia Depressiva
Halpern et al. 2013	Estados Unidos da América	Comparação Não Randomizada	Aripiprazol Olanzapina Quetiapina	PDG MGH	12 meses	Número de Hospitalizações
Hollinghurst et al. 2014	Reino Unido	RCT	TCC Tratamento Habitual pelo Médico de Família	BDI-II	12 meses	Gravidade Sintomatologia Depressiva
Jing et al. 2011	Estados Unidos da América	Comparação Não Randomizada	Aripiprazol Olanzapina Quetiapina	PDG MGH	6 meses	Utilização dos Serviços de Saúde

Apêndice 1 – Tabela resumo das características dos estudos incluído (continuação)

Autor, Ano	País	Desenho do Estudo	Intervenções Estudadas	Gravidade dos Sintomas	Tempo de Seguimento	Principal Outcome
Lapierre et al. 1995	Canadá	Modelo	Paroxetina Imipramina	HAM-D	12 meses	Remissão dos Sintomas
Lave et al. 1998	Estados Unidos da América	RCT	TCC Nortriptilina Tratamento Habitual pelo Médico de Família	HAM-D BDI	12 meses	Dias Livres de Depressão
Monfared et al. 2006	Canadá	Comparação Não Randomizada	Venlafaxina ISRSs (Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina)	Não avaliados	12 meses	Adesão à terapêutica
Nuijten et al. 2012	Países Baixos	Modelo	Venlafaxina Escitalopram Citalopram	HAM-D-17	26 semanas	Remissão dos Sintomas
Obenchain et al. 1997	Estados Unidos da América	Comparação Não Randomizada	ISRS (Fluoxetina) Antidepressivos Tricíclicos 1ª Geração (Amitriptilina, Imipramina) Antidepressivos Tricíclicos 2ª Geração (Desipramina, Nortriptilina) Trazodona	Não avaliados	12 meses	Adesão à terapêutica

Apêndice 1 – Tabela resumo das características dos estudos incluídos (continuação)

Autor, Ano	País	Desenho do Estudo	Intervenções Estudadas	Gravidade dos Sintomas	Tempo de Seguimento	Principal Outcome
Poret et al. 2001	Estados Unidos da América	Comparação Não Randomizada	Bupropiona ISRS (Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina) Antidepressivos Tricíclicos Venlafaxina	Não avaliados	6 meses	Utilização dos Serviços de Saúde
Richards et al. 2016	Reino Unido	RCT	TCC Ativação Comportamental	PHQ-9	18 meses	Gravidade Sintomatologia Depressiva
Ross et al. 2019	Estados Unidos da América	Modelo	TCC Antidepressivos de 2º Geração (ISRS, ISRSN e Atípicos)	HAM-D QIDS-SR16	5 anos	QALYs
Russell et al. 1999	Estados Unidos da América	Comparação Não Randomizada	Fluoxetina Paroxetina Sertralina	Não avaliados	12 meses	Curso do Tratamento

Apêndice 1 – Tabela resumo das características dos estudos incluídos (continuação)

Autor, Ano	País	Desenho do Estudo	Intervenções Estudadas	Gravidade dos Sintomas	Tempo de Seguimento	Principal Outcome
Sava et al. 2009	Roménia	RCT	Fluoxetina Terapia Cognitiva REBT	HAM-D BDI	6 meses	Gravidade Sintomatologia Depressiva
Sclar et al. 1995	Estados Unidos da América	Modelo	Fluoxetine Paroxetine Sertraline	Não avaliados	12 meses	Utilização dos Serviços de Saúde
Singh et al. 2017	Estados Unidos da América	RCT	Bupropiona Sertralina Venlafaxina	QIDS-SR16	5 anos	Remissão dos Sintomas
Taneja et al. 2012	Estados Unidos da América	Modelo	Aripiprazol + Antidepressivos Quetiapina + AD Olanzapina + Fluoxetina Apenas Antidepressivos	MADRS	6 semanas	Gravidade Sintomatologia Depressiva

Apêndice 1 – Tabela resumo das características dos estudos incluídos

Autor, Ano	País	Desenho do Estudo	Intervenções Estudadas	Gravidade dos Sintomas	Tempo de Seguimento	Principal Outcome
Wade et al. 2005	Reino Unido	Modelo	Escitalopram Venlafaxina Citalopram Genérico	MADRS	6 meses	Remissão dos Sintomas
Wade et al. 2010	Reino Unido	Comparação Não Randomizada	Escitalopram ISRS Genéricos (Citalopram, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina) Venlafaxina	Não avaliados	12 meses	Utilização dos Serviços de Saúde
Wiles et al. 2016	Reino Unido	RCT	Tratamento Usual TCC + Tratamento Usual	BDI-II	48 meses	Gravidade Sintomatologia Depressiva

Apêndice 2 – Tabela resumo dos resultados dos estudos incluídos

Estudo	Resultados
Duarte et al. 2017	Os resultados deste estudo sugerem que nenhum dos programas de TCC avaliados (Beating the Blues e MoodGYM) são mais custo-efetivos do que o tratamento usual. Quando usada a escala EQ-5D-3L para determinar os QALYS, o tratamento usual demonstrou maior probabilidade de ser mais custo-efetivo, apesar de as diferenças não serem estatisticamente significativas ($p > 0,05$).
Evans-Lacko et al. 2016	A TCC isolada e a opção combinada (TCC + Farmacoterapia) associaram-se a QALYS equivalentes (1,30 e 1,31, respetivamente) e superiores à intervenção farmacológica isolada. Contudo, a TCC isolada demonstrou ser a opção mais custo-efetiva, com um ICER de 22225€.
Fantino et al. 2007	O Escitalopram revelou-se mais custo-efetivo do que o Citalopram de referência ($p < 0,05$), tanto usando a MADRS (2,1 pontos), como a MADRS-S (1,3 pontos), para avaliar os sintomas depressivos. No entanto, quando comparado com o Citalopram genérico, apesar de o Escitalopram continuar a ser a opção mais barata, as diferenças não são significativas.
Fernandez et al. 2005	Ambas as opções demonstraram melhorias na qualidade de vida ($p < 0,001$). Quanto aos custos, o Escitalopram associou-se a menos custos em relação à Venlafaxina, no entanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas.
Forder et al. 1996	A Sertalina associou-se a uma maior diminuição dos sintomas depressivos ($p < 0,01$). Os Antidepressivos Tricíclicos associaram-se a maiores custos ($p = 0,0039$). Assim, a Sertralina foi considerada mais custo-efetiva.
Halpern et al. 2013	O Aripiprazol associou-se tanto a menos custos relacionados com os serviços de saúde mental, como a menos custos globais ($p < 0,001$). A probabilidade de hospitalização foi também menor ($p < 0,001$).
Hollinghurst et al. 2014	Os resultados deste estudo sugerem que a TCC é uma intervenção custo-efetiva no tratamento da depressão resistente ao tratamento, apresentando um custo por QALY de 14911£. Em relação ao tratamento usual, a TCC apresenta um ganho de 0,057 QALYS. Analisada a curva de aceitabilidade do custo-efetividade, com um limite de 20000£ por QALY, a probabilidade de a TCC ser custo-efetiva é de 0,74. Com um limite de 30000£, esta probabilidade sobe para 0,91.

Apêndice 2 – Tabela resumo dos resultados dos estudos incluídos (continuação)

Estudo	Resultados
Jing et al. 2011	Relativamente à utilização dos serviços de saúde mental, o Aripiprazol associou-se a uma utilização significativamente menor quando comparado com a Quetiapina ($p < 0,001$). Quando comparado com a Olanzapina, as diferenças não foram significativas. Já relativamente aos custos, após o ajuste às co-variáveis clínicas e demográficas, o Aripiprazol revelou-se a opção associada a menores custos face à Quetiapina ($p < 0,001$) e à Olanzapina ($p = 0,04$)
Lapierre et al. 1995	Os resultados deste estudo sugerem que a Paroxetina (com uma taxa de continuação $\geq 47\%$) é a opção terapêutica que apresenta uma melhor relação custo-benefício, quando confrontada com a Imipramina, devido aos custos associados à falência terapêutica após o início do tratamento. Em 12 meses, a utilização da Paroxetina como intervenção terapêutica permitiu uma redução de 96\$ por doente face à Imipramina.
Lave et al. 1998	Analisando os dias livres de depressão, a Nortriptilina apresenta mais 9 dias em relação à TCC e mais 58 comparativamente ao tratamento habitual pelo médico de família, usando a HAM-D ($p < 0,01$), e mais 33 e 72 dias, respetivamente, avaliando pela BDI ($p = 0,01$). Os custos da Nortriptilina e da TCC são substancialmente superiores aos do tratamento habitual ($p < 0,001$). O custo por dia livre de depressão da Nortriptilina variou entre 11,44\$ e 14,79\$ ($p < 0,01$), traduzindo-se num valor por QALY entre 10181\$ e 13163\$ ($p < 0,01$). O custo por dia livre de depressão da TCC variou entre 29,36\$ (HRS-D, $p = 0,04$) e 32,44\$ (BDI, $p > 0,05$), traduzindo-se num valor por QALY entre 26130\$ (HRS-D, $p = 0,04$) e 13163\$ (BDI, $p > 0,05$). Tanto a Nortriptilina, como a TCC demonstram melhores <i>outcomes</i> do que o tratamento habitual, mas associadas a mais custos.
Monfared et al. 2006	Em comparação com os ISRS, a Venlafaxina associou-se a uma maior adesão à terapêutica ($p < 0,001$) e a uma menor necessidade de alterar o fármaco administrado ($p = 0,0025$). Apesar de os custos de hospitalização serem menores no grupo tratado com Venlafaxina ($p < 0,02$), não existe uma diferença significativa nos custos totais entre os 2 grupos em estudo.

Apêndice 2 – Tabela resumo dos resultados dos estudos incluídos (continuação)

Estudo	Resultados
Nuijten et al. 2012	Apesar de custos com a medicação superiores ao Citalopram e à Venlafaxina, o Escitalopram associou-se a uma poupança de 263€ e um ganho de 0,0062 QALY, quando comparado com a Venlafaxina, e uma poupança de 1992€ e um ganho de 0,0166 QALY comparado com o Citalopram. O ICER foi estimada em 16636€ (vs Venlafaxina) e 7553€ (vs Citalopram).
Obenchain et al. 1997	Quando comparada com as outras intervenções estudadas, a Fluoxetina apresenta ser mais custo efetiva, apresentando uma redução nos custos anuais dos serviços de saúde de 16,48\$ (0,2%) e um ICER de -16,48\$/%.
Poret et al. 2001	Analisando os custos totais, a Bupropiona associou-se a menores custos comparando com os Antidepressivos Tricíclicos e com a Sertralina ($p < 0,05$). Comparativamente aos ISRS e à Venlafaxina, as diferenças não foram significativas.
Richards et al. 2016	Não existem diferenças significativas entre as duas intervenções estudadas, quer a nível da redução de sintomas depressivos e da melhoria da qualidade de vida, quer a nível dos seus custos associados. Importante referir que a Ativação Comportamental, é tão eficaz como a TCC e mais fácil de implementar, já que não necessita de profissionais com vasto treino em psicoterapias.
Ross et al. 2019	A um horizonte de 5 anos, a TCC associou-se a um aumento dos QALYs de 0,055 e uma redução de 1800\$ face aos antidepressivos de 2ª geração, no entanto, esta diferença não é estatisticamente significativa, não sendo possível afirmar que uma das intervenções é superior à outra do ponto de vista do custo-efetividade.
Russell et al. 1999	O grupo tratado com Paroxetina teve uma duração de tratamento inferior à dos outros dois grupos ($p < 0,001$), já que se associou a uma maior probabilidade de ser necessário a mudança para outro ISRS (21,3%, $p = 0,001$). A Fluoxetina associou-se à menor probabilidade de mudança na terapêutica ($p = 0,001$). Os custos associados à prescrição foram superiores no grupo da Fluoxetina ($p < 0,001$). O custo total do tratamento relacionado com a doença foi significativamente superior quando comparados os grupos da Fluoxetina com o da Sertralina ($p = 0,037$) mas não quando comprados os grupos da Fluoxetina com o da Paroxetina ($p = 0,141$). O curso do tratamento e os custos não-farmacêuticos relacionados com a depressão foram semelhantes entre os grupos.

Apêndice 2 – Tabela resumo dos resultados dos estudos incluídos (continuação)

Estudo	Resultados
Sava et al. 2009	Utilizando a Escala de Depressão de Beck, os dias livres de depressão e os QALY ganhos, as 3 intervenções estudadas não apresentaram diferenças significativas entre elas. Os custos associados foram de 504,84\$/cliente para a Terapia Cognitiva, 518,55\$/cliente para a Terapia Racional-Emotiva Comportamental e de 666,94\$/cliente para a Fluoxetina. Assim, a TC e a REBT, tanto realizando uma análise custo-efetividade, como uma custo-utilidade, foram superiores à Fluoxetina ($p < 0,01$).
Sclar et al. 1995	Tanto a Paroxetina, como a Sertralina, associaram-se a maiores custos (contabilizando a farmacoterapia e a utilização dos serviços de saúde) face à Fluoxetina ($p \leq 0,05$). Quando comparados os custos do grupo tratado com Fluoxetina, com os do grupo tratado com Paroxetina, os deste último grupo foram significativamente superiores, traduzindo-se num aumento de 284,68\$/utente ao longo de um ano ($p \leq 0,05$). O mesmo foi possível constatar quando foram confrontados os custos da utilização da Fluoxetina e da Sertralina, traduzindo este último grupo um aumento de 315,96\$/utente num ano ($p \leq 0,05$).
Singh et al. 2017	Após o ajuste para multiplicidade, usando a correção de Bonferri, nenhuma das três intervenções estudadas apresentou diferenças significativas, quer ao nível dos custos, quer ao nível da resposta ao tratamento, avaliada através da remissão dos sintomas nos utentes sujeitos à intervenção. Assim, nenhuma das intervenções demonstrou ser mais custo-efetiva.
Taneja et al. 2012	Após 6 semanas de tratamento, os antipsicóticos atípicos associaram-se a melhores resultados clínicos em doentes com resposta inadequada à monoterapia antidepressiva, sobretudo o Aripiprazol, com uma percentagem de resposta à terapêutica de 49%, 19% superior à monoterapia com antidepressivo. A terapêutica adjuntiva com Aripiprazol produziu o custo por intervenção adicional mais baixo (3447\$) comparado com a Quetiapina (8725\$ se 150mg/dia ou 6000\$ se 300mg/dia) e com a Olanzapina/Fluoxetina (3993\$).

Apêndice 2 – Tabela resumo dos resultados dos estudos incluídos (continuação)

Estudo	Resultados
Wade et al. 2005	<p>O Escitalopram foi dominante quando comparado com o Citalopram, tanto do ponto de vista do serviço de saúde, como da sociedade, apresentando uma diferença no custo global do tratamento de 201£ e 884£ por paciente tratado com sucesso, respetivamente. Quando comparado o Escitalopram com a Venlafaxina, a taxa de sucesso do tratamento foi semelhante (Escitalopram: 68,9% e Venlafaxina: 68,5%). Do ponto de vista do serviço de saúde, o tratamento com Escitalopram permitiu uma poupança de 61£ por doente tratado com sucesso. Do ponto de vista da sociedade, não existiram diferenças relevantes. Assim, o Escitalopram foi também considerado dominante face à Venlafaxina.</p>
Wade et al. 2010	<p>O número de hospitalizações foi significativamente menor no grupo tratado com Escitalopram face ao tratado com ISRS ($p=0,04$) e ao tratado com Venlafaxina ($p=0,01$). Relativamente aos custos com os cuidados de saúde, não existiram diferenças significativas entre os grupos tratados com Escitalopram e ISRS. Quando comparado com a Venlafaxina, o Escitalopram demonstrou uma poupança de 451£ por doente tratado ($p<0,0001$).</p>
Wiles et al. 2016	<p>Em média, os participantes do grupo experimental, tratados com TCC + Tratamento Usual, tiveram uma redução 3,6 ponto mais baixa do que o grupo tratado apenas com o tratamento usual ($p<0,001$). O grupo de intervenção apresentou um ganho de QALYs superior (0,595 vs 0,544), apresentando uma razão de custo efetividade incremental de 5374£. Numa sociedade disposta a pagar 20000£ por QALY, existe a probabilidade de 0,92 de esta ser uma intervenção custo-efetiva.</p>

Anexos

Anexo 1 – Critérios de Diagnóstico de Perturbação Depressiva Major da DSM-5

<p>Critérios A - Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias. 2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias. 3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias. 4. Insónia ou hipersónia quase todos os dias. 5. Agitação ou lentificação psicomotor quase todos os dias. 6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias. 7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente). 8. Capacidade de concentração diminuída. 9. Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
<p>Critério B - Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.</p>	
<p>Critério C - O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.</p>	
<p>Critério D - A ocorrência do episódio depressivo major não é explicada por outro diagnóstico, como o transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia, outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia ou outro transtorno psicótico não especificado.</p>	
<p>Critério E - Não há história de um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco prévio.</p>	

Anexo 2 – Critérios de Diagnóstico de Perturbação Depressiva Major da CID-10

<p>Sintomas Principais</p> <p>Pelo menos ter presente um destes sintomas, num período mínimo de 2 semanas</p>	<p>Humor deprimido ou tristeza permanente</p> <p>Perda de interesse ou de prazer (Anodinia)</p> <p>Pouca energia ou fadiga</p>
<p>Sintomas Associados</p>	<p>Distúrbios do sono</p> <p>Dificuldade de concentração ou indecisão persistente</p> <p>Baixa autoestima</p> <p>Diminuição ou perda de apetite</p> <p>Atos ou pensamentos suicidas</p> <p>Agitação ou lentificação dos movimentos</p> <p>Ideação de culpa ou inutilidade</p>