

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

ALEXANDRE VAZ MACHADO

O USO DE FLUOXETINA E FATORES ASSOCIADOS: ESTUDO POPULACIONAL

BRASÍLIA

2018

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

O USO DE FLUOXETINA E FATORES ASSOCIADOS: ESTUDO POPULACIONAL

ALEXANDRE VAZ MACHADO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Janeth de Oliveira Silva Naves

Brasília, Brasil.

2018

ALEXANDRE VAZ MACHADO

O USO DE FLUOXETINA E FATORES ASSOCIADOS: ESTUDO POPULACIONAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 19/02/2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Janeth de Oliveira Silva Naves
Universidade de Brasília, UnB
Presidente

Prof^a. Dr^a. Dayde Lane Mendonça da Silva
Universidade de Brasília, UnB
Membro Externo

Prof^a. Dr^a. Maria Inês de Toledo
Universidade de Brasília, UnB
Membro Externo

Prof^a. Dr^a. Dâmaris Silveira
Universidade de Brasília, UnB
Membro Interno/Suplente

A Deus, por guiar-me pelo melhor caminho. Aos meus pais que sempre torceram por mim. A todos os familiares e amigos que acreditaram nesse sonho. Aos mestres que me deram coragem e determinação para concretizar essa etapa.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela vida, por guiar-me sempre pelo melhor caminho e por propiciar essa trajetória de tantas oportunidades de estudo.

Agradeço aos meus pais, Renato e Solange, que me ensinaram a ousar, questionar e, acima de tudo, a batalhar pelos meus sonhos.

A toda minha família que me deu coragem e determinação e que mesmo distantes foram fontes de inspiração para essa conquista.

Aos amigos que acreditaram e compreenderam as ausências e abdições em prol desse sonho.

À professora Dr^a. Noemia Urruth Leão Tavares e à MSc. Andréia Turmina Fontanella pela grande colaboração para realizarmos essa investigação e pelas valiosas e certeiras sugestões e correções.

A todos os envolvidos na pesquisa PNAUM pela disponibilização dos dados.

À orientadora Dr^a. Janeth de Oliveira Silva Naves pela infinita disponibilidade, pela confiança e pela oportunidade de trabalhar ao seu lado. A você, professora, só tenho a dizer muito obrigado por acreditar e por me incentivar na superação de meus limites.

RESUMO

MACHADO, ALEXANDRE VAZ. **O uso de fluoxetina e fatores associados: estudo populacional.** Brasília, 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

Este estudo teve como objetivo analisar a prevalência e os fatores associados ao uso de fluoxetina em adultos na população brasileira e identificar as suas principais fontes de obtenção. Trata-se de estudo conduzido a partir de dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos, inquérito domiciliar de base populacional, baseado em amostra probabilística da população urbana brasileira. A coleta de dados ocorreu de setembro de 2013 a fevereiro de 2014. Foi calculada a prevalência de uso da fluoxetina (independente do seu motivo de uso) e seus fatores associados em indivíduos com vinte ou mais anos. A prevalência de uso da fluoxetina na população adulta brasileira foi de 2,4% [IC 95%; 2,1-2,8]. Apresentaram associação estatística significativa ao uso da fluoxetina: sexo, faixa etária, região geográfica, número de doenças crônicas, índice de massa corpórea e autopercepção de saúde ($p < 0,001$). A fluoxetina foi majoritariamente utilizada para tratamento de doenças crônicas, sendo a depressão a mais frequente (71,0% [65,3-76,2]); entretanto, 15,0% [11,6-19,2] dos usuários referiram uso eventual. A maior parte dos usuários relatou obter a fluoxetina no Sistema Único de Saúde (64,5% [57,2 – 71,1]). Os resultados evidenciaram uma importante utilização da fluoxetina pela população brasileira, principalmente pelas mulheres, por pessoas na faixa etária dos 40 aos 59 anos e nos que referiram autopercepção de saúde ruim ou muito ruim. O uso de fluoxetina foi maior nas pessoas que tiveram índice de massa corpórea calculado como sobrepeso e obesidade. A região Sul teve a maior prevalência de uso, sendo encontradas diferenças regionais significativas. O principal motivo referido foi para o tratamento da depressão. Por outro lado, 15% referiu utilizar para eventos agudos, o que pode apontar um uso inadequado. Os resultados podem contribuir para a produção de evidências que deem suporte para profissionais de saúde, gestores e formuladores de políticas públicas para o tema no país.

Palavras-chave: Fluoxetina. Uso de Medicamentos. Acesso aos Serviços de Saúde. Inquéritos Demográficos.

ABSTRACT

MACHADO, ALEXANDRE VAZ. **The fluoxetine use and associated factors: population study.** Brasília, 2018. Master's Dissertation in Pharmaceutical Sciences - Faculty of Health Sciences, University of Brasilia, Brasília, 2018.

This study aimed to analyze the prevalence and factors associated with the use of fluoxetine in adults in the Brazilian population and to identify their main sources of obtainment. It is a study was based on data from the National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines, a population-based household survey based on a probabilistic sample of the Brazilian urban population. Data collection occurred from September 2013 to February 2014. The prevalence of fluoxetine (regardless of its motive use) and its associated factors were calculated in individuals with twenty or more years. The prevalence of fluoxetine use in the Brazilian adult population was 2.4% [95% CI; 2,1-2,8]. The use of fluoxetine has a significant statistical association with: sex, age, geographic region, number of chronic diseases, body mass index and health self-perception ($p < 0.001$). Fluoxetine was most commonly used for the treatment of chronic diseases, with depression being the most frequent (71.0% [65.3-76.2]); however, 15.0% [11.6-19.2] of the users reported occasional use. The majority of users reported obtaining fluoxetine in the Unified Health System (64.5% [57.2 - 71.1]). The results evidenced an important use of fluoxetine by the Brazilian population, mainly by the women, by people in the age group from 40 to 59 years old and in those who reported poor or very poor health self-perception. The use of fluoxetine was greater in people who had body mass index calculated as overweight and obese. The South region had the highest prevalence of use, and significant regional differences were found. The main reason cited was for the treatment of depression. On the other hand, 15% referred to use for acute events, which may point to an inappropriate use. The results can contribute to the production of evidence that supports health professionals, managers and public policy makers for the subject in the country.

Key words: Fluoxetine. Use of Medications. Access to Health Services. Demographic Surveys.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição da população de adultos com vinte ou mais anos, segundo características sociodemográficas e descritores da condição de saúde. PNAUM, Brasil, 2014.....	33
Tabela 2 – Psicotrópicos referidos pelos usuários em ordem decrescente de prevalência. PNAUM, Brasil, 2014.....	34
Tabela 3 – Antidepressivos referidos pelos usuários em ordem decrescente de prevalência. PNAUM, Brasil, 2014.....	35
Tabela 4 – Prevalência de uso de fluoxetina em adultos com vinte ou mais anos, segundo características sociodemográficas e descritores da condição de saúde. PNAUM, Brasil, 2014.....	36
Tabela 5 – Motivo de uso de fluoxetina auto-relatado em adultos com vinte ou mais anos. PNAUM, Brasil, 2014.....	37
Tabela 6 – Principais antidepressivos obtidos em farmácia comercial. PNAUM, Brasil, 2014.....	38

LISTA DE ILUSTRAÇÕES OU FIGURAS

Gráfico 1 – Fonte de obtenção de fluoxetina. PNAUM, Brasil. 2014	37
Quadro 1 – Domínios regionais e demográficos da amostra. PNAUM, Brasil, 2014	28
Quadro 2 – Blocos do instrumento e variáveis coletadas utilizadas no estudo. PNAUM, Brasil, 2014	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Antidepressivo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
EUM	Estudos de Utilização de Medicamentos
FDA	Food And Drug Administration
FTN	Formulário Terapêutico Nacional
IMAO	Inibidores da Monoamina Oxidase
IMC	Índice de Massa Corpórea
IRSN	Inibidores da Recaptação de Serotonina-Noradrenalina
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNAUM	Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos
PNM	Política Nacional de Medicamentos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SUS	Sistema Único de Saúde
URM	Uso Racional de Medicamentos

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	12
2.	INTRODUÇÃO.....	13
3.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3.1.	Acesso e Uso Racional de Medicamentos.....	16
3.2.	Aspectos farmacoepidemiológicos do uso de antidepressivos.....	20
3.3.	Antidepressivos e fluoxetina.....	22
4.	OBJETIVOS.....	26
4.1.	Objetivo Geral.....	26
4.2.	Objetivos Específicos.....	26
5.	MÉTODOS.....	27
6.	RESULTADOS	32
7.	DISCUSSÃO.....	39
8.	CONCLUSÕES.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44
	ARTIGO.....	50
	ANEXO.....	69

1. APRESENTAÇÃO

O presente estudo analisou o acesso e uso de fluoxetina pela população brasileira e os fatores associados, sendo conduzida no âmbito da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM). O objetivo principal da PNAUM foi avaliar o acesso, a utilização e o uso racional de medicamentos por parte da população brasileira, caracterizando as morbidades para as quais esses são utilizados.

O acesso e o uso racional de medicamentos são temas de extrema importância no contexto de saúde pública. Dessa forma, conhecer o perfil de utilização de determinados medicamentos pode contribuir para a produção de evidências que deem suporte para gestores e formuladores de políticas públicas.

Graduado em Farmácia pela Universidade de Brasília, em 2011, iniciei minhas atividades profissionais no âmbito da Assistência Farmacêutica (AF) e do Sistema Único de Saúde e, desde então, busquei constante qualificação na área, tendo em vista a complexidade do trabalho e a necessidade de aprimoramento constante.

Atuando desde 2013 na Atenção Primária à Saúde, percebo que estudos com esse escopo são importantes ferramentas na detecção de tendências de consumo de diferentes medicamentos e no planejamento de intervenções farmacêuticas. Nesse sentido, e na busca por uma melhor qualificação, ingressei no Mestrado em Ciências Farmacêuticas, ofertado pela Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília.

2. INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos não é motivado apenas por necessidades de saúde, outros fatores como hábitos individuais, fatores culturais e estratégias de mercado também podem influenciar o consumo. Uma revisão sistemática de estudos observacionais nacionais demonstrou a alta frequência de problemas referentes ao uso de medicamentos como, por exemplo, uso para indicações não aprovadas, baixa adesão, falhas terapêuticas, automedicação, cumprimento inadequado do tratamento, intoxicações por medicamentos, interações medicamentosas e erros de medicação, gerando aumento dos gastos públicos com saúde no Brasil (SOUZA *et al.*, 2014).

Essa revisão sistemática verificou que a morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil é superior a países como os Estados Unidos e Alemanha e que os medicamentos que atuam no sistema nervoso central estão entre os principais grupos envolvidos na ocorrência de danos associados a medicamentos (SOUZA *et al.*, 2014).

No Brasil, além desses fatores, as transições demográficas e epidemiológicas, com aumento considerável das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), impõem um desafio maior ao sistema de saúde que convive com a chamada “tripla carga de doença” agravada por sua dimensão continental (MENDES, 2010). Nesse contexto, a farmacoterapia auxilia no controle das DCNT, na redução da morbimortalidade e na melhoria da qualidade de vida dos acometidos (MALTA; SILVA JR, 2013).

Dessa forma, torna-se fundamental a ampliação do acesso da população aos medicamentos, assim como o desenvolvimento de estratégias de promoção para seu uso racional e seguro, como estabelecimento de diretrizes clínicas para orientar as práticas de saúde, implantação de Comitês de Farmácia e Terapêutica em instituições e em instâncias de gestão pública, disponibilização ampla de informação fidedigna e isenta sobre medicamentos, bem como a elaboração de listas de medicamentos essenciais e a realização de estudos de utilização desses com retroalimentação de dados sobre o seu uso (OMS, 2002).

No Brasil, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) é base para a organização das listas estaduais e municipais, o que pode contribuir para a racionalização da compra e distribuição de medicamentos, para a redução de custos e melhoria da qualidade no atendimento no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 1998). A saber, o atual elenco da RENAME conta com cinco antidepressivos, sendo o cloridrato de fluoxetina o único representante da classe de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (BRASIL, 2017).

Os antidepressivos ISRS ganharam destaque nas últimas décadas devido, supostamente, a sua ação seletiva, sendo geralmente mais aceitáveis com relação aos efeitos adversos que os antidepressivos tricíclicos, com evidências de eficácia semelhante (MAGNI *et al.*, 2013). Um de seus representantes é a fluoxetina, que começou a ser utilizada como opção terapêutica para o tratamento da depressão na década de 80, tornando-se rapidamente o medicamento mais indicado para essa doença em muitos países (SLINGSBY, 2002).

A fluoxetina tornou-se amplamente aceita por médicos e pacientes, especialmente no tratamento da depressão, além de adquirir popularidade na mídia, sendo denominada como, por exemplo, a “pílula da felicidade” (SLINGSBY, 2002). Apresenta posologia de uma vez ao dia, custo comparativamente favorável, efeitos adversos aceitáveis, grande tolerabilidade e relativa segurança cardiovascular (TUNDO; FILIPPIS; PROIETTI, 2015).

No Brasil, a fluoxetina é indicada, segundo registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o transtorno depressivo maior, bulimia nervosa, transtorno obsessivo-compulsivo e para o transtorno disfórico pré-menstrual (ANVISA, 2017). Além dessas indicações, o Food and Drug Administration (FDA) aprova o uso também da fluoxetina para transtorno de pânico e transtorno bipolar (NASSAN *et al.*, 2016).

Convém ponderar que, apesar de apresentar efeitos adversos toleráveis, foram emitidos aviso e advertência, pelo FDA, sobre o risco aumentado de pensamentos e ações suicidas decorrente do tratamento com fluoxetina, principalmente em adolescentes e adultos jovens (NASSAN *et al.*, 2016; OLFSON; MARCUS; DRUSS, 2008).

Estudos apontam que o uso de psicotrópicos, em especial de antidepressivos, tem aumentado em todas as faixas etárias nas últimas décadas (OLFSON; MARCUS, 2009; VICENTE *et al.*, 2015). No Brasil, são escassos os estudos de prevalência de uso de medicamentos antidepressivos, bem como o padrão de uso destes na população em geral. A identificação e compreensão das práticas de prescrição e de utilização de medicamentos, bem como a difusão dessas informações, permitem detectar situações de risco, problemas de acesso e de uso inadequado de medicamentos, e assim traçar estratégias de promoção de sua adequada utilização, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência (COSTA, 2014).

Entre as diferentes possibilidades metodológicas, os inquéritos com amostras de base populacional vêm sendo utilizados como forma de conhecer o perfil de saúde e de acesso aos serviços de saúde pela população e como fonte de indicadores para guiar a elaboração e a avaliação de políticas públicas (SZWARCOWALD *et al.*, 2014). No Brasil, os inquéritos até então desenvolvidos não avaliaram o uso de medicamentos de forma aprofundada, limitando-

se, muitas vezes, ao levantamento dos medicamentos de uso contínuo, bem como suas formas de obtenção.

A Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), primeira pesquisa para investigar o uso de medicamentos na população brasileira, obteve dados sobre o acesso e a utilização de medicamentos que permitem uma visão global de sua utilização no Brasil. Além disso, esse inquérito permite muitos estudos adicionais ou recortes que facilitarão análises mais aprofundadas de questões específicas como o uso de determinados medicamentos e fatores associados.

Nesse sentido e considerando que no Brasil ainda são escassos os estudos de utilização de medicamentos de base populacional, foi possível realizar uma análise do uso de fluoxetina pela população adulta e dos fatores associados, em nível nacional.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Acesso e Uso Racional de Medicamentos

O acesso da população a medicamentos considerados essenciais, bem como o seu uso racional, é componente das políticas públicas de saúde e são diretrizes contempladas nas políticas nacionais (BRASIL, 1998, 2004). Esse acesso tem efeitos importantes sobre a situação de saúde individual e é um relevante indicador da qualidade e resolutividade do sistema de saúde (PANIZ *et al.*, 2008).

Embora haja acesso, este nem sempre é equitativo e mostra uma grande iniquidade, especialmente no Brasil. Estudo nacional com objetivo de descrever a prevalência e os fatores associados ao acesso de usuários a medicamentos no SUS evidenciou um acesso total de 45,3%, porém com profundas desigualdades. Quando se considerou a obtenção desses medicamentos via setor privado, verificou-se maior acesso total para os mais ricos, com maior escolaridade e brancos. Os autores reforçam a necessidade de políticas que diminuam as desigualdades no acesso a medicamentos no país (BOING *et al.*, 2013).

Nesse sentido, a Organização Mundial de Saúde (OMS) apresenta algumas dimensões para a garantia do acesso aos medicamentos essenciais: pesquisa e desenvolvimento, acessibilidade geográfica, acessibilidade física, acessibilidade econômica e acessibilidade funcional (WHO, 2004). Dessa forma, o acesso aos medicamentos não pode se limitar à garantia de sua disponibilidade.

Para ser considerado essencial, o medicamento deve atender às necessidades de saúde prioritárias da população e ser selecionado a partir de critérios de eficácia, efetividade, segurança, custo, disponibilidade, entre outros aspectos, com base nas melhores evidências científicas disponíveis (OMS, 2002; WANNMACHER 2010). Além disso, estes devem ser utilizados de forma racional e segura.

A elaboração dessas listas, com base em critérios de eficácia, segurança, conveniência para o paciente, qualidade e custo comparativamente favorável é um importante passo no processo de promoção do acesso a medicamentos e ao seu uso racional pela população e aparece como diretriz na Política Nacional de Medicamentos (PNM) (BRASIL, 1998) e na Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) (BRASIL, 2004).

Conforme a PNM, o Ministério da Saúde deverá estabelecer mecanismos que permitam a contínua atualização da RENAME, imprescindível instrumento de ação do SUS, na medida em que contempla um elenco de produtos necessários ao tratamento e controle da maioria das

enfermidades prevalentes no país (BRASIL, 1998). A PNAF engloba como eixo estratégico a utilização da RENAME, atualizada periodicamente, como instrumento racionalizador das ações no âmbito da assistência farmacêutica (BRASIL, 2004).

A OMS elabora, desde a década de 70, listas de medicamentos essenciais que servem como modelo. Assim, cada país pode utilizar o protótipo, flexibilizando-o e adaptando-o às suas necessidades de saúde, levando em conta, por exemplo, as doenças de maior relevância para a população e a qualidade dos medicamentos registrados e disponíveis no país.

No Brasil, o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011 que regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre a organização do SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, estabelece que a RENAME compreenda a seleção e a padronização de medicamentos indicados para atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS. Além disso, prevê que a RENAME será acompanhada do Formulário Terapêutico Nacional (FTN) que subsidiará a prescrição, a dispensação e o uso dos seus medicamentos (BRASIL, 2011).

Nesse contexto, a Portaria MS/GM nº 1.897, de 26 de julho de 2017, estabeleceu a RENAME 2017 no âmbito do SUS, por meio da atualização do elenco de medicamentos e insumos da RENAME 2014. Na atual edição, a RENAME está dividida em quatro seções: A, B, C e D. Na seção A, é apresentado cinco anexos: relação nacional de medicamentos do componente básico, estratégico, especializado, relação nacional de insumos e relação nacional de medicamentos de uso hospitalar. Na seção B, os itens são apresentados de acordo com o Sistema de Classificação Anatômica Terapêutica Química - *Anatomical Therapeutic Chemical*, classificação ATC¹, organizados de acordo com o Grupo Principal Anatômico – 1º nível do sistema (BRASIL, 2017; WHO, 2017).

Na seção B da RENAME estão contemplados, dentro do 1º nível ATC N, os medicamentos que atuam no Sistema Nervoso como, por exemplo, anestésicos, analgésicos, antiepilépticos, medicamentos anti-*parkinson*, psicolépticos e psicoanalépticos, totalizando 57 medicamentos. Dentre os psicoanalépticos, está a classe dos antidepressivos. No elenco da RENAME constam cinco antidepressivos: três da classe dos inibidores não seletivos da recaptação de monoamina (cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina e cloridrato de nortriptilina), um da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (cloridrato

¹ A ATC é a sigla para a classificação Anatômica Terapêutica Química que, desde de 1996, passou a ser reconhecido pela OMS como padrão internacional para os estudos de utilização de medicamentos. No sistema de classificação ATC, os medicamentos são divididos em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema no qual eles atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas (nível 1, grupo anatômico principal; nível 2, subgrupo terapêutico; nível 3, subgrupo farmacológico; nível 4, subgrupo químico; nível 5, fármaco).

de fluoxetina) e um classificado como “outros antidepressivos” (cloridrato de bupropiona) (BRASIL, 2017).

A RENAME relaciona apenas o cloridrato de fluoxetina na classe de ISRS. A fluoxetina está presente no elenco do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e seu código ATC é N06AB03. As indicações de uso apontadas no FTN são: transtorno depressivo e transtorno obsessivo compulsivo (BRASIL, 2010, 2017). Em âmbito mundial, na 20ª Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS, elaborada em 2017, consta também apenas a fluoxetina dentre os ISRS, com restrição de idade para maiores de oito anos (WHO, 2017).

No Brasil, a disponibilização de medicamentos se dá através do setor público, representado pelo SUS e instituições conveniadas através do Programa Farmácia Popular. O financiamento para a Assistência Farmacêutica é constituído por três componentes: Componente Básico, Componente Estratégico e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2007). O financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica é tripartite e destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da atenção básica à saúde (BRASIL, 2013). Além disso, os medicamentos podem ser adquiridos através do setor privado (farmácias e drogarias).

Além do acesso a medicamentos essenciais, são necessárias estratégias para a promoção do uso racional de medicamento como, por exemplo: educação permanente dos usuários e atualização dos profissionais de saúde, assim como mecanismos de acompanhamento, avaliação, supervisão e retroalimentação de dados sobre a prescrição e o uso de medicamentos. Nesse sentido, a Organização Mundial de Saúde vem estimulando a adoção de algumas ações para promover o Uso Racional de Medicamentos (URM) como, por exemplo, o estabelecimento de estratégias e intervenções que os países membros devem desenvolver para a promoção do URM (OMS, 2002).

O URM é o processo pelo qual o medicamento apropriado é prescrito para a necessidade clínica do paciente, devendo ele estar disponível, em doses adequadas, pelo período de tempo adequado e ao menor custo possível, para si e para comunidade (WHO, 1986; OMS, 2002).

O conhecimento a respeito da prevalência e dos custos da morbimortalidade relacionada a medicamentos é de grande relevância para os gestores de sistemas de saúde, para os pacientes e para a sociedade. Por meio desse conhecimento é possível organizar ações preventivas e de redução do dano relacionado a medicamentos e produzir impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, na segurança do sistema de saúde e na eficiência do uso dos recursos (ALVES; BATEL-MARQUES; MACEDO, 2012).

Nesse sentido, os estudos sobre utilização de medicamentos tornam-se úteis para gerar

resultados que subsidiarão políticas e práticas em saúde pública e que promoverão o URM. Importante ferramenta no campo da farmacoepidemiologia e farmacovigilância, esses estudos permitem avaliar os efeitos benéficos e os riscos associados à farmacoterapia (ROZENFELD, ROMANO-LIEBER, 2014).

Os estudos farmacoepidemiológicos, entre eles os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM), permitem conhecer as formas e o perfil de utilização de medicamentos em determinadas populações e avaliar se ele é condizente com suas necessidades de saúde, além de identificar situações de risco e fundamentar as reflexões e ações relacionadas à prescrição, dispensação e consumo dos medicamentos (ABI-ACKEL *et al.*, 2017; BERTI; BARROS, 2008).

Os EUM são passíveis de execução em todos os contextos em que há consumo de medicamentos e podem ser desenvolvidos utilizando diferentes métodos. Entre as abordagens metodológicas, podem ser adotadas, por exemplo, estudos de coorte, estudos caso-controle e estudos transversais. Entre as fontes de amostra, por exemplo, podem ser utilizadas: amostras provenientes de instituições, amostras de indivíduos doentes e amostras de base populacional (CASTRO, 2000; COSTA, 2014).

Os estudos transversais, também conhecidos como inquéritos, em especial aqueles de amostras de base populacional, são importantes ferramentas na detecção das iniquidades em saúde; na avaliação do padrão de utilização de serviços; na verificação de tendências de consumo de diferentes medicamentos; no planejamento de políticas públicas e na avaliação de seus resultados. Tais estudos podem fornecer uma base adequada para a intervenção em saúde e são importantes para subsidiar políticas de melhoria ao acesso e ao URM (COSTA, 2014).

No Brasil, ainda são escassos os inquéritos de saúde que avaliaram o uso de medicamentos de forma aprofundada e abrangente. São exemplos de inquéritos, que entre outras coisas incluíram questões sobre o uso de medicamentos, em especial o levantamento dos medicamentos de uso contínuo e suas formas de obtenção: a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD); a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF); a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS); e a Pesquisa Mundial de Saúde (PMS). A PNAUM, inquérito transversal de base populacional, desenvolvida pelo Ministério da Saúde, de 2013 a 2015, surge como a primeira pesquisa em âmbito nacional para investigar o uso de medicamentos nas cinco regiões geográficas brasileiras, obtendo informações sobre todos os medicamentos utilizados pelos participantes.

Pesquisas com tal escopo são úteis para identificar as tendências relacionadas ao acesso e ao uso de medicamentos pela população brasileira e podem orientar estratégias para o uso

racional de medicamentos. Além disso, permitem analisar de forma minuciosa o uso de determinados medicamentos no contexto nacional. Nesse sentido, considerando o perfil demográfico, socioeconômico e epidemiológico do Brasil, torna-se relevante uma análise mais aprofundada sobre determinados grupos ou classes de medicamentos, entre os quais os psicotrópicos, e mais especificamente a fluoxetina.

3.2 Aspectos farmacoepidemiológicos do uso de antidepressivos

Estudos apontam que o uso de psicotrópicos, em especial de antidepressivos (AD), tem aumentado em todas as faixas etárias nas últimas décadas. Vários fatores podem ter contribuído para essa tendência como melhora no diagnóstico dos transtornos depressivos, ampliação nos conceitos de necessidade de tratamento, campanhas para promover a saúde mental e a crescente aceitação por parte das pessoas de tratamento de saúde mental (OLFSON; MARCUS, 2009; VICENTE *et al.*, 2015).

Paralelamente, estudos epidemiológicos conduzidos em diferentes países mostraram que a prevalência do uso de AD variou entre 2,4% e 11,5% com elevado uso entre idosos (VICENTE *et al.*, 2015). Destaca-se que a classe de AD mais comumente prescrita é a dos ISRS devido a sua ação seletiva apresentar um perfil mais tolerável de efeitos adversos.

Em estudo de inquérito domiciliar com pessoas de idade igual ou superior a seis anos nos Estados Unidos, entre os anos 1996 e 2005, foi observado que a taxa anual global de tratamento com antidepressivos aumentou de 5,8% para 10,1%. Isso corresponde a um aumento de 13,3 milhões de pessoas em 1996 para 27 milhões em 2005 tratadas com AD. Entre estas, o uso de ISRS e outros antidepressivos mais recentes tornou-se cada vez mais frequente ao passo que o uso de antidepressivo tricíclico tornou-se menos comum (OLFSON; MARCUS, 2009).

Aarts e colaboradores (2016) analisaram o uso de AD em pessoas com mais de 45 anos na coorte de Rotterdam na Holanda, iniciada em 1990 e que investiga a incidência e os fatores de risco para várias doenças. Dos 11.860 participantes, um total de 914 (7,7%) relatou usar AD. Desses, 72,3% eram mulheres e a maioria dos participantes usava um ISRS (54,5%). A depressão foi mais comumente relatada como indicação de tratamento nos usuários de AD (52,4%).

Em estudo transversal descritivo de base populacional, analisando prescrições aviadas para pessoas com idade igual ou inferior a 18 anos em farmácias no Canadá, entre 2010 e 2013, observou-se um aumento de 63% (34 para 55 por 1.000) na dispensação de AD. Entre

os AD, a classe dos ISRS foi a mais frequente (76%). O principal fármaco dispensado nacionalmente foi a fluoxetina, representando 27% de todos os AD, seguido por citalopram (16%), sertralina (16%) e escitalopram (12%). Foi observada uma variação considerável na porcentagem prescrita entre as províncias do Canadá (ARORA *et al.*, 2016).

No Brasil, são escassos os estudos de prevalência de uso de medicamentos antidepressivos, bem como o padrão de uso destes na população em geral. No entanto, alguns estudos foram realizados em determinados estados brasileiros. Uma coorte observou um uso de 8,4% de antidepressivos na população idosa da cidade de Bambuí – Minas Gerais. Os antidepressivos tricíclicos foram os mais utilizados (76,4%), seguidos de ISRS (18,1%), sendo a amitriptilina o princípio ativo mais utilizado (34,7%). A fluoxetina foi o mais utilizado entre os ISRS (18,1%). Segundo os autores, talvez os ISRS não tenham sido os mais frequentes por terem sido recentemente avaliados para o uso na época da coleta dos dados, realizada em 1997 (VICENTE *et al.*, 2015). Portanto, os achados precisam ser interpretados neste contexto.

Campanha e colaboradores (2015), em estudo na área metropolitana de São Paulo, detectaram que aproximadamente 6% dos 2.935 adultos entrevistados relataram o uso de medicamento psicotrópico no ano anterior, sendo que hipnóticos ou sedativos foram usados por 3,7% e AD por 3,5%. As mulheres eram mais propensas do que os homens a receber uma prescrição de psicotrópicos (OR = 3.0), particularmente antidepressivos ou hipnóticos e benzodiazepínicos (OR= 4.0 e 3.7, respectivamente). O estudo não apontou os medicamentos antidepressivos mais utilizados.

Na cidade do Rio de Janeiro, a prevalência de um mês de uso de psicotrópicos foi de 6,5%, 3,2% para homens e 9,1% para mulheres, sendo que 86,6% dos psicotrópicos utilizados foram pagos pelo próprio paciente. Os antidepressivos foram os mais utilizados (2,78%). Os médicos de clínica geral emitiram o maior número de prescrições (46,3%), seguidos por psiquiatras (29,3%). Também não houve levantamento dos princípios ativos mais utilizados (QUINTANA *et al.*, 2013).

Estudo realizado em uma Unidade de Saúde da Família do município de Porto Alegre (RS) buscou verificar a prevalência e o padrão de consumo de psicofármacos pelos usuários. As classes com uso mais predominante foram as de antidepressivos (63,2%), antiepiléticos (29,7%) e ansiolíticos (26,1%). Dentro da classe de antidepressivos, a fluoxetina foi o medicamento mais utilizado, com 24,8%, seguido da amitriptilina, com 20,4%, e sertralina, com 7,6% (ROCHA; WERLANG, 2013).

Em estudos brasileiros locais foram identificados como fatores sócio-demográficos e preditores clínicos mais consistentes associados ao uso de antidepressivos o sexo feminino, a idade avançada, escolaridade, a alta avaliação negativa da saúde, comorbidades associadas e o histórico prévio de depressão (CAMPANHA *et al.*, 2015; QUINTANA *et al.*, 2013; VICENTE *et al.*, 2015).

3.3 Antidepressivos e fluoxetina

A depressão apresenta altas taxas de mortalidade e morbidade, além de causar prejuízos na qualidade de vida, nos relacionamentos sociais, na produtividade no trabalho e no desempenho escolar, levando a uma carga econômica e social significativa (MATHERS; FAT; BOERMA, 2008). A prevalência de depressão tem aumentado nas últimas décadas em especial devido à maior frequência de diagnósticos. Em revisão sistemática com 116 estudos de prevalência e 4 de incidência, a maioria proveniente da Europa e América do Norte (74 estudos); a prevalência pontual global de transtorno depressivo maior, ajustada pelas diferenças metodológicas dos estudos, foi de 4,7% (4,4 – 5,0%) e a incidência anual combinada foi de 3,0% (2,4 – 3,8%). Nessa revisão, de forma consistente com o existente na literatura, a prevalência em mulheres foi maior que em homens (FERRARI *et. al.*; 2013).

A Pesquisa Nacional de Saúde, inquérito de base populacional conduzido em 2013 no Brasil, descreveu a prevalência do autorrelato de diagnóstico prévio de depressão na população adulta brasileira. Dos entrevistados, 11.179 (7,6%) referiram ter recebido diagnóstico de depressão em algum momento da vida. O relato foi maior pelo sexo feminino (10,9%) do que pelo masculino (3,9%) e em pessoas entre 60 e 64 anos (11,1%). Já para cor da pele, a prevalência foi maior para aqueles que se autodeclararam brancos (9%). A região Sul apresentou a maior prevalência (12,6%) e a menor prevalência foi na região Norte (3,1%). Para as unidades federativas, as maiores prevalências foram no Rio Grande do Sul (13,2%), em Santa Catarina (12,9%) e no Paraná (11,7%); as menores foram observadas no Pará (1,6%), Amazonas (2,7%) e no Amapá (3,4%) (STOPA *et.al.*, 2015).

O manejo da depressão pode envolver o uso de AD e de medidas não farmacológicas como, por exemplo, terapia cognitivo comportamental, aconselhamento, tratamento de resolução de problemas e terapia interpessoal. Revisão sistemática mostrou que em depressão considerada de leve a moderada, não há nenhuma evidência confiável de superioridade na melhoria dos sintomas entre esses tratamentos, mas a força da evidência que suporta diferentes tratamentos varia. Entretanto, na depressão maior ou grave, apenas os

antidepressivos e a eletroconvulsoterapia são conhecidos por melhorarem os sintomas (CIPRIANI *et al.*, 2011; GEDDES *et al.*, 2000).

Considerando a farmacoterapia, os AD mostraram eficácia similar em curto prazo, mas os efeitos adversos variam entre as classes (CIPRIANI *et al.*, 2011; GEDDES *et al.*, 2000). Entre os AD, muitos agentes diferentes estão disponíveis, incluindo antidepressivos tricíclicos; inibidores da monoamina oxidase (IMAO); inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS); inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSN); e outros agentes (mirtazapina, reboxetina, bupropiona) (NEVES, 2015).

Nos anos 80, surgem como opção terapêutica para o tratamento da depressão os ISRS, tendo como um de seus representantes a fluoxetina. Ela foi aprovada em 1987 pelo FDA nos Estados Unidos e introduzida no tratamento de depressão no começo de 1988 (WONG; BYMASTER; ENGLEMAN, 1995) e logo ganhou popularidade na mídia, sendo denominada como, por exemplo, a “pílula da felicidade” (SLINGSBY, 2002). Três anos após a sua introdução, a fluoxetina havia se tornado o medicamento mais comumente prescrito para a depressão (APPLETON, 1997; SLINGSBY, 2002).

Desde então, cinco outros ISRS foram introduzidos no mercado entre 1991 e 2002: sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina e escitalopram. O mecanismo de ação e a eficácia são similares entre os ISRS. Entretanto, a fluoxetina apresenta posologia de uma vez ao dia, custo comparativamente favorável, efeitos adversos aceitáveis, grande tolerabilidade e relativa segurança cardiovascular, sendo amplamente aceita por médicos e pacientes, especialmente no tratamento da depressão (WONG; BYMASTER; ENGLEMAN, 1995; CORREIA *et al.*, 2007; TUNDO; FILIPPIS; PROIETTI, 2015).

Os antidepressivos ISRS ganharam destaque nas últimas décadas devido supostamente a sua ação seletiva, sendo geralmente mais aceitáveis que os antidepressivos tricíclicos, com evidências de eficácia semelhante (MAGNI *et al.*; 2013). No Brasil, a fluoxetina é indicada para o transtorno depressivo maior, bulimia nervosa, transtorno obsessivo-compulsivo e para o transtorno disfórico pré-menstrual (ANVISA, 2017). Além dessas indicações, o FDA aprova o uso também da fluoxetina para transtorno de pânico e transtorno bipolar (NASSAN *et al.*, 2016).

A fluoxetina inibe de forma seletiva a recaptação de serotonina ao bloquear o transportador de serotonina nos terminais pré-sinápticos, resultando em potencialização e prolongamento da neurotransmissão serotoninérgica. Com relação à farmacocinética, a sua biodisponibilidade é relativamente alta e a sua concentração plasmática é alcançada entre seis a oito horas. Possui apenas um metabólito ativo a norfluoxetina (*N-demethylated fluoxetine*),

que tem atividade farmacológica equivalente à da fluoxetina. A eliminação extremamente lenta e a presença de seu metabólito ativo no corpo distinguem-na de outros AD. Com o tempo, a fluoxetina e a norfluoxetina inibem seu próprio metabolismo, de modo que a meia-vida de eliminação da fluoxetina muda de um para três dias, após uma dose única, para de quatro a seis dias após o uso prolongado (MAGNI *et al.*; 2013; NASSAN *et al.*, 2016).

Ao contrário dos antidepressivos tricíclicos, os ISRS não causam efeitos adversos cardiovasculares maiores. Além disso, não bloqueiam a histamina ou os receptores alfa-adrenérgicos e não são sedativos. Entretanto, os ISRS não são isentos de efeitos adversos, podendo causar insônia, aumento da ansiedade, irritabilidade e diminuição da libido (BRUNTON *et al.*, 2012). Os principais efeitos adversos da fluoxetina são: gastrointestinais (diarreia, indigestão, perda de apetite, náusea e xerostomia), neurológicos (astenia, tonturas, insônia, sonolência e tremor), psiquiátricos (ansiedade, confusão e agitação) e respiratórios (faringite, rinite) (BRASIL, 2010; NASSAN *et al.*, 2016). Por fim, a fluoxetina pode causar interações medicamentosas por inibir a CYP2D6 e a CYP3A4 (BRUNTON *et al.*, 2012).

Ressalta-se que a fluoxetina é considerada um medicamento inapropriado para idosos por apresentar um risco significativo de evento adverso, tendo evidência de alternativa igual ou mais efetiva e com menor risco. Dessa forma, a fluoxetina deve ser evitada em idosos, especialmente em determinadas condições clínicas e ou doenças, devido a sua capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas; além de poder agravar a hiponatremia (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Em outubro de 2004, a FDA emitiu advertência e aviso de que os AD, em especial os ISRS, estavam associados a um risco aumentado de pensamentos e ações suicidas, principalmente no tratamento de crianças e adolescentes (OLFSON; MARCUS; DRUSS, 2008; KURDYAK; JUURLINK; MAMDANI, 2007). Mais recentemente, ensaios clínicos randomizados duplo-cego sobre ISRS em crianças e adolescentes estão disponíveis para revisão, sendo que a fluoxetina tem a evidência mais robusta, demonstrando que os benefícios superam os riscos nessa faixa etária e está aprovada para uso pelo FDA (GARLAND *et al.*, 2016).

No Brasil, a fluoxetina tem a sua comercialização e dispensação regulamentada por meio da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e resoluções da ANVISA que a atualizam, sendo exigida a prescrição em receita especial em duas vias (Lista C1 da Portaria nº 344), a qual fica retida nas farmácias ou drogarias por um período mínimo de dois anos para futuro controle da Vigilância Sanitária (BRASIL, 1998). Dessa forma, a obtenção de fluoxetina requer realização de consulta médica periódica para obtenção de prescrição.

A fluoxetina pode causar, entre as reações adversas mencionadas anteriormente, a perda de apetite e conseqüentemente a perda de peso. Dessa forma, esse medicamento tem sido utilizado de forma não aprovada para o tratamento da obesidade.

Em 2009, a ANVISA, em relatório do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados observou-se que os cinco maiores estados consumidores de produtos manipulados à base de fluoxetina foram nesta ordem: Goiás, São Paulo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Distrito Federal; os maiores consumidores *per capita* de produtos industrializados à base de fluoxetina foram nesta ordem: Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Distrito Federal, Paraná e Goiás. Nesse levantamento, observou-se uma elevada utilização de fluoxetina na forma manipulada (ANVISA, 2009).

Estudo sobre utilização de fluoxetina na cidade de Santo André – SP, entre 2005 e 2006, constatou que das 39.782 receitas especiais aviadas, pertencentes à Lista C1, em drogarias e farmácias, 10.919 (27,4%) continham o medicamento em questão. Além disso, a maioria (86%) das prescrições era destinada às mulheres. Os dados do referido estudo mostram uma relação muito maior, 6,8 vezes maior, de prescrições para o sexo feminino do que para o masculino, não refletindo os dados de prevalência para depressão no Brasil. Assim, os autores do estudo levantam a possibilidade de um indício de uso não aprovado de fluoxetina, principalmente para redução do apetite (CARLINI *et al.*, 2009).

Diante do exposto e considerando a necessidade de estudos para subsidiar a avaliação de formas de uso de medicamentos e de políticas para melhorar o acesso e o URM, esta pesquisa propõe uma análise do uso e acesso de fluoxetina e fatores associados em nível nacional.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Analisar o uso e acesso de fluoxetina pela população brasileira e os fatores associados.

4.2 Objetivos Específicos

- Descrever o acesso da população à fluoxetina e as diferenças entre as regiões brasileiras;
- Caracterizar o perfil demográfico e socioeconômico dos usuários de fluoxetina no Brasil, estratificando pelas cinco regiões brasileiras;
- Descrever os principais motivos de uso de fluoxetina referidos pela população;
- Analisar os fatores associados ao uso de fluoxetina.

5 MÉTODOS

As análises da presente dissertação foram conduzidas a partir de dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM). A PNAUM foi instituída pela Portaria nº 2.077, de 17 de setembro de 2012, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012) e compõe-se de duas investigações independentes e complementares: PNAUM – Componente Avaliação dos Serviços de Assistência Farmacêutica Básica e PNAUM – Componente Inquérito Populacional.

O Componente Avaliação dos Serviços de Assistência Farmacêutica foi um estudo exploratório de natureza avaliativa realizado em unidades básicas de saúde e nos locais de entrega de medicamentos nesses serviços. Este apresenta-se como um estudo transversal com o objetivo de caracterizar a organização dos serviços de Assistência Farmacêutica na Atenção Básica no SUS.

O Componente Inquérito Populacional teve o propósito de avaliar o acesso ao medicamento, a sua utilização, os aspectos relacionados ao uso racional, as fontes de obtenção e as enfermidades mais prevalentes para as quais os medicamentos são utilizados. Caracteriza-se como um inquérito transversal de base populacional com cobertura nacional dos domicílios de zona urbana e será o foco de apresentação, visto que seus dados oportunizaram a presente pesquisa.

5.1 Delineamento da Pesquisa

Inquérito domiciliar de base populacional, de delineamento transversal, baseado em amostra probabilística da população brasileira. A coleta de dados foi realizada de setembro de 2013 a fevereiro de 2014.

5.2 População de estudo

Foram utilizados os dados obtidos dos 32.348 entrevistados com vinte anos ou mais, moradores de domicílios permanentes na zona urbana brasileira, em 246 municípios das 26 unidades da Federação do País e no Distrito Federal. A população rural não foi contemplada no estudo, em razão da dificuldade adicional que essa população imporia ao projeto, implicando elevado aumento de custos, além do fato de que, na data da pesquisa (2013), mais de 80% da população brasileira residia em áreas urbanas (IBGE, 2011).

5.3 Amostra e amostragem

As informações preliminares, utilizadas para elaborar a estimativa do tamanho da amostra, foram obtidas a partir da análise dos dados de acesso aos medicamentos, publicada na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios – PNAD de 2008 (IBGE, 2008).

Para o estudo, foram definidos quarenta domínios, baseados em oito domínios demográficos, nas cinco Grandes Regiões brasileiras. Tendo em vista os objetivos do estudo, os grupos demográficos foram definidos segundo faixa etária e sexo de forma a permitir estimativas precisas para diferentes subgrupos da população. Os oito grupos estão descritos no quadro 1. Para atingir os objetivos propostos, foram analisadas variáveis relativas aos indivíduos adultos com vinte anos ou mais, domínio 3 a 8, os quais apresentam distinção por sexo, permitindo melhores comparações dos dados.

Quadro 1 – Domínios regionais e demográficos da amostra. PNAUM, Brasil, 2014.

Domínio	Idade	Sexo
1	0 a 4 anos	Sem distinção
2	5 a 19 anos	Sem distinção
3 e 4	20 a 39 anos	Homens e mulheres
5 e 6	40 a 59 anos	Homens e mulheres
7 e 8	60 anos ou mais	Homens e mulheres

Fonte: Caderno PNAUM. Componente Populacional: Introdução, Método e Instrumentos.

O sorteio da amostra foi feito por conglomerado em três estágios: município, setor censitário e domicílio. Os municípios foram selecionados por amostragem sistemática com probabilidade proporcional ao tamanho, dentro de cada região, totalizando 60 conglomerados, ou municípios, em cada uma delas. Em seguida, dentro de cada município, foram selecionados dois setores censitários com probabilidade proporcional ao tamanho. No terceiro estágio, foram sorteados 86, 72, 70, 54 e 61 domicílios nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, respectivamente (IBGE, 2011).

Ao final do trabalho de campo, foi calculada a taxa real de resposta (TRR = número de não respondentes dividido pelo tamanho da amostra no domínio). Pesos amostrais foram calculados para o indivíduo e pesos de pós-estratificação foram utilizados para reduzir o vício decorrente da baixa taxa de resposta. Esses pesos foram calculados pelo método *rake*, usando a distribuição da população estimada pela Pesquisa Nacional de Saúde segundo idade e sexo

por região. Assim, a amostra entrevistada foi expandida, de forma a representar a população urbana brasileira.

Mais informações sobre o plano de amostragem e o tamanho da amostra podem ser obtidas no Caderno Componente Populacional: Introdução, Método e Instrumentos do PNAUM (BRASIL, 2016a).

5.4 Instrumento de coleta de dados

Foi desenvolvido um questionário para adultos contendo 11 blocos, as informações para o desenvolvimento desse estudo foram obtidas a partir dos blocos descritos no quadro 2. Os questionários utilizados estão disponíveis, na íntegra, no site da PNAUM (<http://www.ufrgs.br/panum>). A estratégia utilizada foi a entrevista domiciliar face a face com o registro dos dados em *tablet* com *software* específico para os questionários da pesquisa.

Quadro 2: Blocos do instrumento e variáveis coletadas utilizadas no estudo. PNAUM, Brasil, 2014.

Bloco		Conteúdo
1	Informações do entrevistado	Sexo Idade Escolaridade Situação conjugal Peso e altura referidos Dados do informante substituto
2	Doenças crônicas	Hipertensão arterial Diabetes Doenças do coração Hipercolesterolemia Acidente vascular cerebral Doença pulmonar Artrite, artrose ou reumatismo Depressão Outras doenças crônicas com 6 meses ou mais de duração
2.1	Ficha de medicamentos para doenças crônicas	Detalhamento dos medicamentos utilizados em doenças crônicas
3	Serviços de Saúde	Utilização de serviços de saúde Informações sobre atendimento médico
4	Doenças e eventos agudos tratados com medicamentos	Infecção Problema para dormir ou de nervos Problemas no estômago ou intestino Gripe Resfriado ou rinite Febre e dor Uso de vitaminas, suplementos minerais, estimulantes do apetite ou tônicos Náusea Vômitos Diarreia
4.1	Ficha de medicamentos para doenças e eventos agudos	Detalhamento dos medicamentos utilizados em doenças e eventos agudos
6	Serviços de farmácia	Farmácia do SUS Farmácia privada Farmácia Popular

FONTE: Adaptado do Caderno PNAUM. Componente Populacional: Introdução, Método e Instrumentos.

Os blocos foram aplicados de forma diferente para três grupos: adultos, incapazes de se comunicar (incluiu as pessoas sem capacidade de se comunicar ou de prestar informações sobre si devido a doença física ou mental, a privação da fala ou falta de discernimento para responder às questões) e crianças (zero a 15 anos de idade). No caso de incapazes e crianças, a entrevista foi realizada com um informante do indivíduo, preferencialmente seu responsável legal, e alguns blocos não foram aplicados ou sofreram adaptações.

Nos domicílios com os grupos etários elegíveis, o entrevistador identificava todos os moradores e realizava a entrevista com os indivíduos da faixa etária e sexo sorteada. As perguntas referentes ao domicílio foram respondidas pela pessoa que primeiro atendeu ao

entrevistador no domicílio, enquanto aquelas referentes aos demais blocos foram respondidas individualmente por cada um dos entrevistados.

5.5 Análise dos Dados

Para o presente estudo, o desfecho analisado foi a prevalência de uso referido de fluoxetina, independente do motivo de uso, se crônico ou eventual. Foram analisadas as seguintes variáveis independentes: características sociodemográficas - sexo, faixa etária, situação conjugal, escolaridade, a região do País (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste) e nível socioeconômico segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB/ABEP, 2013) em classes A/B; C; D/E (<http://www.abep.org/criterio-brasil>) – e alguns descritores da condição de saúde – índice de massa corporal (IMC), percepção da própria saúde e número de doença crônica referida pelo indivíduo (nenhuma; uma; duas; três ou mais). O IMC foi calculado a partir do peso e altura referidos pelo entrevistado.

Foi utilizado também para as análises o banco de dados referente aos medicamentos referidos como em uso pela população com vinte anos ou mais. Para tal, esses foram classificados segundo os níveis da ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] classification system*) e estratificados pela fonte de financiamento (gratuito ou pago do próprio bolso).

Além das estimativas de prevalência, foram calculados intervalos com 95% de confiança (IC95%) e aplicado o teste Qui-quadrado de Pearson para avaliação da significância estatística das diferenças entre os grupos, considerando o nível de significância de 5%. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico SPSS 18.0, utilizando o conjunto de comandos CSPLAN apropriado para a análise de amostras complexas e garantindo a ponderação necessária ao tamanho amostral.

5.6 Considerações Éticas

O estudo foi submetido à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 18947013.6.0000.0008, e foi aprovado mediante o parecer nº 398.131/2013, para execução em âmbito nacional.

Os entrevistados foram esclarecidos sobre a pesquisa e a estratégia de coleta de dados, preservando-se o sigilo sobre a identidade dos participantes. Além disso, toda entrevista foi precedida pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

6 RESULTADOS

A população considerada para este estudo foi composta por, aproximadamente, 120 milhões de adultos com vinte anos ou mais de idade, residentes em zona urbana brasileira. Conforme a Tabela 1, a maior parte da população adulta brasileira foi composta por mulheres (53,7%), 45,3% encontra-se na faixa etária dos 20 a 39 anos; 60,7% declararam viver com companheiro; 58,3% tinham até 8 anos completos de estudo; 60,3% não referiram nenhuma doença crônica, 53,1% tiveram IMC calculado como sobrepeso ou obesidade a partir dos dados de peso e altura referidos e 73,9% consideram sua saúde como muito boa ou boa. Os entrevistados estavam distribuídos principalmente na Região Sudeste (47,5%).

Tabela 1 – Distribuição da população de adultos com vinte ou mais anos, segundo características sociodemográficas e descritores da condição de saúde. PNAUM, Brasil, 2014.

	% ¹	[IC95%]
Sexo		
Masculino	46,3	[45,2 - 47,3]
Feminino	53,7	[52,7 - 54,8]
Faixa etária		
20 - 39	45,3	[43,5 - 47,1]
40 - 59	36,0	[34,6 - 37,4]
60 ou +	18,7	[17,8 - 19,7]
Situação Conjugal		
Com companheiro	60,7	[59,4 - 62,1]
Sem companheiro	39,3	[37,9 - 40,6]
Escolaridade		
0 - 8 Anos	58,3	[56,7 - 59,9]
9 - 11 Anos	30,6	[29,3 - 31,8]
12 Anos ou +	11,1	[10,1 - 12,1]
Região		
Norte	6,7	[5,3 - 8,4]
Nordeste	23,4	[19,3 - 28,1]
Sudeste	47,5	[41,6 - 53,4]
Sul	14,7	[11,8 - 18,1]
Centro-Oeste	7,8	[6,1 - 9,9]
CCEB²		
A/B	24,2	[22,1 - 26,4]
C	55,1	[53,4 - 56,7]
D/E	20,7	[19,1 - 22,5]
Número de doenças crônicas		
0	60,3	[58,9 - 61,6]
1	20,5	[19,7 - 21,2]
2	9,9	[9,4 - 10,5]
3 ou mais	9,3	[8,7 - 10,1]
IMC		
Baixo peso	2,6	[2,3 - 2,9]
Normal	44,3	[43,2 - 45,5]
Sobrepeso	37,5	[36,6 - 38,5]
Obeso	15,6	[14,7 - 16,4]
Autopercepção de saúde		
Muito boa/Boa	73,9	[72,4 - 75,3]
Regular	22,4	[21,2 - 23,7]
Ruim/Muito ruim	3,7	[3,3 - 4,1]
TOTAL	100	--

¹Valores ajustados pelos pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo.

²Classificação de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil 2013 (CCEB 2013) da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (Abep) disponível em – www.abep.org.

A hipertensão arterial foi a morbidade mais prevalente na população, sendo referida por 23,7% [22,7 - 24,6] dos entrevistados, seguida pela hipercolesterolemia (10,1% [9,4 - 10,9]), diabetes (6,8% [6,4 - 7,2]) e depressão (5,6% [5,2 - 6,1]).

Na população em estudo, 46,9% [45,3 - 48,4] faziam uso de pelo menos um medicamento; 6,6% [6,0 - 7,1] faziam uso de pelo menos um medicamento psicotrópico e 3,3% [3,0 - 3,7] faziam uso de pelo menos um antidepressivo. Ademais, 2,4% [2,1 - 2,8] faziam uso de fluoxetina o que corresponde a aproximadamente 1,7 milhões de brasileiros.

A classe dos antidepressivos foi a mais utilizada entre os psicotrópicos com 38,8%, seguida de ansiolíticos (36,6%), estabilizadores do humor (13,5%) e antipsicóticos (11,1%).

A tabela 2 apresenta os psicotrópicos referidos pelos entrevistados em ordem decrescente de prevalência. Entre os psicotrópicos a fluoxetina aparece como o segundo mais utilizado (11%). Dentre os cinco psicotrópicos mais utilizados, dois eram antidepressivos.

Tabela 2 – Psicotrópicos referidos pelos usuários em ordem decrescente de prevalência. PNAUM, Brasil, 2014.

Medicamento	%¹	IC95%
Clonazepam	16,0	[14,5 – 17,5]
Fluoxetina	11,0	[9,7 – 12,4]
Amitriptilina	10,4	[9,2 – 11,8]
Diazepam	8,6	[7,3 – 10,0]
Carbamazepina	6,1	[4,9 – 7,5]

¹Valores ajustados pelos pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo.

Considerando os antidepressivos referidos pela população, a fluoxetina aparece como o mais utilizado, representando 28,3% de todos os antidepressivos. O uso da fluoxetina somado ao da amitriptilina corresponde a mais da metade dos antidepressivos referidos. A Tabela 3 descreve os antidepressivos mais mencionados pelos entrevistados.

Tabela 3 – Antidepressivos referidos pelos usuários em ordem decrescente de prevalência. PNAUM, Brasil, 2014.

Medicamento	%¹	IC95%
Fluoxetina	28,3	[25,3 – 31,4]
Amitriptilina	26,9	[23,9 – 30,0]
Sertralina	10,6	[8,8 – 12,8]
Citalopram	7,2	[5,6 – 9,4]
Paroxetina	4,8	[3,7 – 6,3]
Nortriptilina	4,2	[3,1 – 5,7]
Venlafaxina	3,7	[1,7 – 7,5]
Imipramina	2,9	[2,0 – 4,2]
Escitalopram	2,7	[1,8 – 4,0]

¹Valores ajustados pelos pesos amostrais e por pós estratificação segundo idade e sexo.

A região Sul teve a maior prevalência de uso de fluoxetina entre as regiões (5,0%), enquanto o Norte teve a menor (0,4%). A prevalência de uso variou entre 1,0% nos homens e 3,2% nas mulheres; o uso mostrou-se maior pelas pessoas na faixa etária dos 40 aos 59 anos. As variáveis que tiveram associação estatística significativa com o uso de fluoxetina foram: sexo, faixa etária, região, número de doenças crônicas, IMC e autopercepção de saúde. Situação conjugal, escolaridade e classificação econômica não tiveram associação com o uso de fluoxetina (Tabela 4).

Tabela 4 – Prevalência de uso de fluoxetina em adultos com vinte ou mais anos, segundo características sociodemográficas e descritores da condição de saúde. PNAUM, Brasil, 2014.

	% ¹	[IC95%]
Sexo		<0,001*
Masculino	1,0	[0,7 – 1,4]
Feminino	3,2	[2,7 – 3,7]
Faixa etária		<0,001*
20 - 39	1,7	[1,3 – 2,2]
40 - 59	3,5	[2,9 – 4,1]
60 ou +	2,1	[1,7 – 2,6]
Situação Conjugal		0,551*
Com companheiro	2,3	[2,0 – 2,8]
Sem companheiro	2,5	[2,1 – 3,1]
Escolaridade		0,949*
0 – 8 Anos	2,4	[2,0 – 2,9]
9 – 11 Anos	2,4	[1,9 – 3,1]
12 Anos ou +	2,6	[1,8 – 3,7]
Região		<0,001*
Norte	0,4	[0,2 – 0,7]
Nordeste	1,1	[0,9 – 1,5]
Sudeste	2,5	[2,0 – 3,1]
Sul	5,0	[4,1 – 6,1]
Centro-Oeste	2,4	[1,8 – 3,3]
CCEB²		0,632*
A/B	2,3	[1,7 – 3,0]
C	2,6	[2,2 – 3,0]
D/E	2,3	[1,7 – 3,0]
Número de doenças crônicas		<0,001*
0	0,3	[0,2 – 0,4]
1	2,0	[1,6 – 2,5]
2	4,1	[3,1 – 5,4]
3 ou mais	6,8	[5,6 – 8,2]
IMC		<0,001*
Baixo peso	1,5**	[0,7 – 3,1]
Normal	1,6	[1,2 – 2,0]
Sobrepeso	2,4	[1,9 – 3,0]
Obeso	4,7	[3,7 – 5,9]
Autopercepção de saúde		<0,001*
Muito boa/Boa	1,7	[1,4 – 2,1]
Regular	3,3	[2,7 – 4,0]
Ruim/Muito ruim	5,5	[4,0 – 7,5]
TOTAL	2,4	[2,1 – 2,8]

¹Valores ajustados pelos pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo

²Classificação de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil 2013 (CCEB 2013) da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (Abep) disponível em – www.abep.org.

*Teste do qui-quadrado de Pearson

**Coeficiente de variação superior a 0,3. Sugere-se cautela na interpretação.

A fluoxetina foi majoritariamente utilizada no tratamento de doenças crônicas (85,0% [80,8 – 88,4]), sendo que 15% [11,6 – 19,2] dos relatos de uso envolveram eventos agudos como seu motivo de uso.

O principal motivo referido para o uso de fluoxetina foi o tratamento da depressão (71%) (Tabela 5). A prevalência de depressão na amostra foi de 5,6% [5,2 – 6,1], sendo que 81,3% [77,5 – 84,7] dos portadores relataram ter indicação para tratamento farmacológico; 90,3%

[87,6 – 92,4] destes estavam em uso de medicamentos. A comorbidade mais frequentemente relatada junto à depressão foi a hipertensão arterial (48,2% [44,6 – 51,8]), seguida pela hipercolesterolemia (27,4% [24,0 – 31,0]) e pelas doenças reumáticas (21,6% [18,7 – 24,8]).

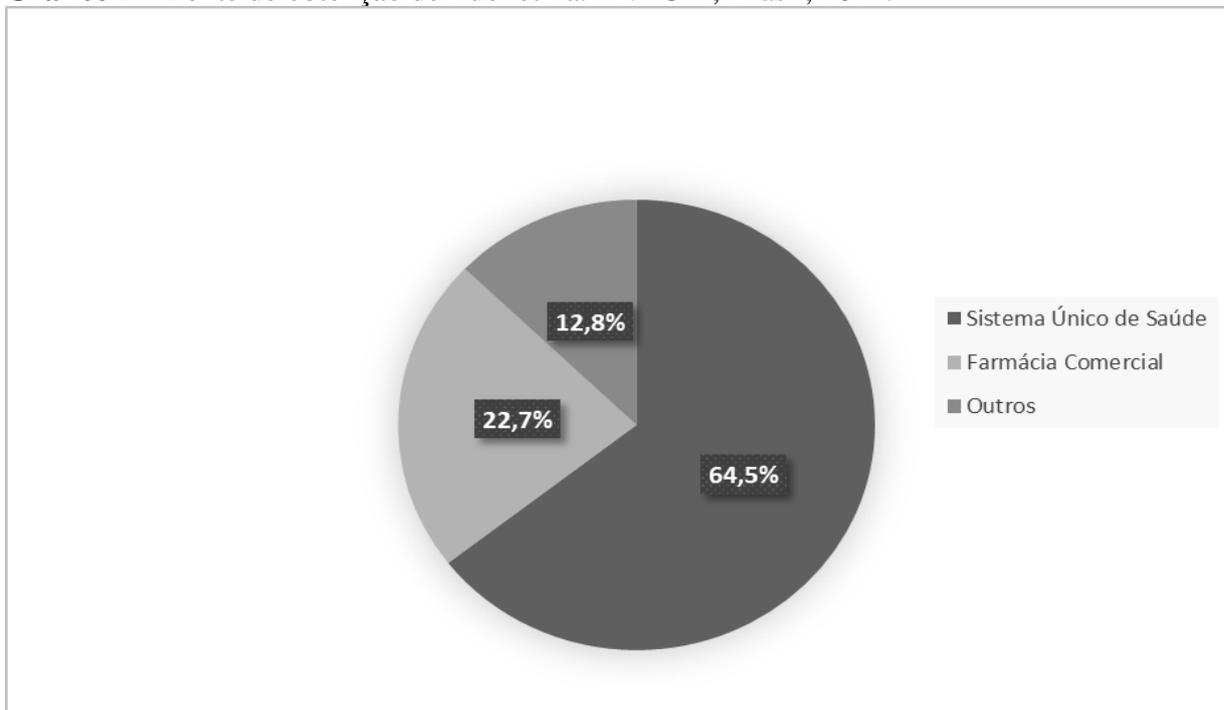
Tabela 5 – Motivo de uso de fluoxetina auto-relatado em adultos com vinte ou mais anos. PNAUM, Brasil, 2014.

	Motivo de Uso	
	% ¹	[IC95%]
Doenças crônicas	84,9	[80,8 – 88,4]
Depressão	71,0	[65,3 – 76,2]
Outra doença crônica	13,9	[9,6 – 19,6]
Eventos agudos	15,1	[11,6 – 19,2]
Dormir ou nervos	10,5	[7,6 – 14,3]
Outro evento agudo	4,6	[2,9 – 7,2]

¹Valores ajustados pelos pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo.

A maior parte dos usuários de fluoxetina obteve o medicamento no SUS (64,5% [57,2 – 71,1]). O Gráfico 1 apresenta os principais locais de obtenção desse medicamento.

Gráfico 1 – Fonte de obtenção de fluoxetina. PNAUM, Brasil, 2014.



¹Valores ajustados pelos pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo.

Entre os antidepressivos relatados como obtidos em farmácia comercial, a fluoxetina foi o primeiro (15,3%), seguida de amitriptilina (15,1%) conforme descrito na Tabela 6.

Tabela 6 – Principais antidepressivos obtidos em farmácia comercial. PNAUM, Brasil, 2014.

MEDICAMENTO	%¹	IC95%
Fluoxetina	15,3	[11,9 – 19,3]
Amitriptilina	15,1	[11,4 – 19,7]
Citalopram	13,3	[9,7 – 18,0]
Sertralina	12,5	[9,4 – 16,4]
Paroxetina	8,5	[5,8 – 12,4]
Venlafaxina	8,3	[3,5 – 18,7]
Escitalopram	5,2	[3,0 – 8,7]
Nortriptilina	4,4	[2,8 – 6,9]
Duloxetina	3,5	[1,5 – 7,8]
Bupropiona	2,9	[1,7 – 4,8]
Trazodona	2,7	[1,5 – 4,8]

¹Valores ajustados pelos pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo.

7. DISCUSSÃO

Os resultados evidenciaram uma significativa utilização de fluoxetina pela população brasileira com vinte anos ou mais residente em zona urbana, principalmente pelas mulheres e para tratamento da depressão. Verificou-se ainda uma importante utilização de medicamentos em geral e entre estes a classe dos antidepressivos.

No Brasil, observa-se uma escassez de estudos avaliando em profundidade o uso de antidepressivos bem como os fatores associados. Tavares e colaboradores (2015), em estudo descritivo, utilizando dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013, identificaram que 52% do total de pacientes que relataram depressão faziam uso de medicamentos para seu tratamento. Em estudo realizado no município de Porto Alegre (RS), os antidepressivos estavam entre os psicotrópicos predominantes e a fluoxetina foi o medicamento mais utilizado, com 24,8% (ROCHA; WERLANG, 2013).

Estudos nacionais realizados na região metropolitana de São Paulo e na cidade do Rio de Janeiro detectaram um uso de psicotrópicos e antidepressivos com valores próximos aos encontrados no presente estudo, porém não especificaram quais os medicamentos eram mais utilizados dentro dessa classe (CAMPANHA *et al.*, 2015; QUINTANA *et al.*, 2013).

Estudo populacional realizado nos Estados Unidos também evidenciou um uso significativo e crescente de antidepressivos em geral, passando de 1,8% entre 1988 e 1994, para 10,7% entre 2011 e 2014. Aproximadamente um em cada dez americanos de 12 anos ou mais fazia uso de pelo menos um AD (NCHS, 2017; PRATT; BRODY; GU, 2011). Aarts e colaboradores (2016) analisando o uso de antidepressivos em pessoas com mais de 45 anos na coorte de Rotterdam na Holanda, iniciada em 1990, detectaram que 7,7% relataram usar antidepressivos. Desses, 72,3% eram mulheres e a maioria dos participantes usava um ISRS (54,5%).

As variáveis sexo, índice de massa corpórea, faixa etária, número de doenças crônicas, autopercepção de saúde e região do país apresentaram uma associação estatística com o uso da fluoxetina. A sua obtenção foi majoritariamente no sistema público de saúde.

As mulheres foram maioria no presente estudo e apresentaram o dobro de prevalência de utilização de fluoxetina em relação aos homens. Alguns autores associam esse fato a uma maior procura por cuidados médicos pelas mulheres (GOMES; NASCIMENTO; ARAÚJO, 2007; LEVORATO *et al.*, 2014) e pelo fato de a depressão ter uma prevalência maior no sexo feminino (FERRARI *et al.*, 2013; STOPA *et al.*, 2015). Além disso, não se pode descartar um possível uso de fluoxetina para outros fins, como o caso de prescrições para emagrecimento

(CARLINI *et al.*, 2009; GUIMARÃES *et al.*, 2006). Em outros estudos nacionais, o sexo feminino, a idade avançada, a alta avaliação negativa da saúde e o histórico prévio de depressão foram os preditores sociodemográficos identificados como mais consistentes para o uso de medicamentos antidepressivos (CAMPANHA *et al.*, 2015; QUINTANA *et al.*, 2013; VICENTE *et al.*, 2015).

Foi observado que mais da metade da população foi classificada com obesidade ou sobrepeso. Além disso, foi verificada uma associação de fluoxetina e maior índice de massa corpórea. Vale lembrar que as informações obtidas para o cálculo, peso e altura, foram auto-relatadas, o que sugere cautela na interpretação desse resultado.

Estudos sugerem que o uso de alguns antidepressivos está relacionado à obesidade. Nos Estados Unidos, por exemplo, dados nacionais de 2005 a 2010 revelaram que 43% dos adultos com depressão eram obesos e que adultos com depressão eram mais propensos a ser obesos do que adultos sem depressão (PRATT; BRODY, 2014).

No presente estudo, evidenciou-se o uso referido da fluoxetina para eventos agudos. No Brasil, a fluoxetina é indicada para o tratamento da depressão, da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo e do transtorno disfórico pré-menstrual (ANVISA, 2017). É indicado um uso contínuo da fluoxetina e não o uso eventual ou agudo, com exceção para o transtorno disfórico pré-menstrual na qual a fluoxetina pode ser administrada durante todos os dias do ciclo menstrual (uso contínuo) ou durante a fase lútea, em geral com início 14 dias antes da menstruação até o primeiro dia do fluxo menstrual (uso intermitente) (ANVISA, 2017; CHENIAUX, 2006).

O uso de medicamentos de forma inapropriada para finalidades não aprovadas para uso, em uma frequência ou um período maior do que os clinicamente recomendados e, sobretudo, a subutilização de medicamentos que são clinicamente indicados podem representar um risco para a saúde (OLIVEIRA *et al.*, 2017). Nesse sentido, destaca-se a importância de estratégias e políticas que contemplam a questão do uso racional de medicamentos como forma de promover um uso mais seguro e eficaz destes.

No estudo, a utilização da fluoxetina esteve associada à idade dos indivíduos, com maior uso na faixa etária dos 40 aos 59 anos. Dados da PNAUM, apontam um aumento da prevalência de depressão e de indicação de terapia medicamentosa com o aumento da idade (BRASIL, 2016b). Além disso, estudos epidemiológicos, avaliando fatores ambientais e depressão, apontam que uma vez que eventos como perda de emprego, insegurança financeira, problemas de saúde crônicos, exposição à violência, separação e luto, por exemplo, ocorrem, geralmente, na idade adulta, eles parecem estar intrinsicamente ligados à

depressão nessa faixa etária (BUKH *et al.*, 2009; OTTE *et al.*, 2016). Por fim, ressalta-se que a fluoxetina está entre os medicamentos que devem ser evitados em idosos, especialmente em determinadas condições clínicas e ou doenças, devido a sua capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas; além de poder agravar a hiponatremia (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Observou-se maior uso de fluoxetina em pessoas com maior número de DCNT e com pior autopercepção de saúde. Esse resultado pode ser decorrente do envelhecimento populacional que está associado à maior prevalência de DCNT e utilização de medicamentos, principalmente nas maiores faixas etárias. Cabe destacar que o principal motivo de uso da fluoxetina pelos indivíduos foi para o tratamento da depressão que ocupa importante destaque não só pela sua gravidade, mas também por ocorrer em comorbidade com outras doenças (HARE *et al.*, 2014; OTTE *et al.*, 2016).

O estudo em tela mostrou grande variabilidade na prevalência de uso de fluoxetina por regiões do país. Na referida análise, a região Sul apresentou maior utilização, enquanto as regiões Norte e Nordeste mostraram menor utilização. Tais variações podem ser associadas, ainda que parcialmente, ao maior acesso aos serviços de saúde nas regiões mais desenvolvidas do país (ANDRADE *et al.*, 2012; BERTOLDI *et al.*, 2016). O acesso à fluoxetina, seja pelo sistema público ou pelo setor privado, requer uma consulta médica por ser um medicamento obtido mediante prescrição médica, segundo a legislação sanitária do Brasil, o que pode explicar as diferenças encontradas (TAVARES *et al.*, 2015).

Não se pode descartar também outras hipóteses como as possíveis diferenças climáticas e sazonais, visto o Brasil ser um país de dimensão continental. Cabe ressaltar que a região geográfica onde uma pessoa vive pode influenciar uma série de fatores correlacionados à prevalência da depressão como, por exemplo, a temperatura e a luminosidade. A luz solar desempenha um importante papel na regulação das funções fisiológicas das pessoas e pode ter impacto sobre o ânimo e o humor destas (BOYCE; BARRIBALL, 2010). Destaca-se que a PNAUM identificou uma prevalência de depressão autorreferida maior na região Sul (8,9%, [IC95%, 7,9-10,1]) do que na região Norte (2,7% [IC95%, 2,1-3,4]) (BRASIL, 2016b).

Apesar das diferenças socioeconômicas existentes e das desigualdades no acesso a medicamentos encontradas entre as regiões do país (BOING *et al.*, 2013), a classificação econômica não apresentou associação significativa com a prevalência de uso de fluoxetina, porém o uso foi maior na Classe C, embora sem significância estatística.

O acesso aos medicamentos, em especial aqueles considerados essenciais para a atenção à saúde é motivo de preocupação em todo o mundo. No Brasil, a provisão de medicamentos se

dá através do setor público, representado pelo SUS e instituições conveniadas e através do setor privado (farmácias e drogarias), sendo o SUS uma importante fonte de acesso a medicamentos (BOING *et al.*, 2013). Os resultados encontrados neste estudo mostraram que a maioria da população obtém a fluoxetina no SUS. No mesmo sentido, ressalta-se que os cinco psicotrópicos mencionados como os mais utilizados fazem parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e podem ser obtidos sem custos para o usuário nas Unidades Básicas de Saúde.

Outro aspecto importante observado nos resultados desse estudo, é que a fluoxetina foi o antidepressivo mais obtido no SUS, sugerindo neste caso que os prescritores têm tido conhecimento das listas de medicamentos essenciais e do que é disponibilizado nas unidades de saúde. Além disso, foi observado que a fluoxetina foi o principal medicamento referido dentre os antidepressivos obtidos em farmácias comerciais, onde existem outras opções terapêuticas, inclusive outros ISRS.

Apesar das limitações inerentes a um estudo transversal e os vieses esperados, como o uso de autorrelato sobre o uso de medicamentos e outras medidas investigadas, a PNAUM trouxe dados inéditos, consistentes e com representatividade nacional e por região que permitiu traçar um panorama sobre a prevalência da utilização de fluoxetina e os fatores associados ao seu uso.

8. CONCLUSÕES

O estudo evidenciou uso significativo de fluoxetina pela população brasileira acima de vinte anos, principalmente pelas mulheres, por pessoas na faixa etária dos 40 aos 59 anos e pelos que referiram autopercepção de saúde ruim ou muito ruim. Em relação ao índice de massa corpórea, o uso de fluoxetina foi maior nas pessoas que relataram sobrepeso e obesidade. A região Sul teve a maior prevalência de uso, sendo encontradas diferenças regionais. A obtenção da fluoxetina foi majoritariamente no sistema público de saúde e foi o principal medicamento referido entre os antidepressivos obtidos em farmácias comerciais.

A situação conjugal, a escolaridade e a classificação econômica não tiveram associação com o uso de fluoxetina.

O principal motivo referido para o uso de fluoxetina foi para o tratamento da depressão. No entanto, foi verificado que quinze por cento da população faziam uso eventual ou agudo desse medicamento, contrariando as indicações aprovadas para esse produto. Outros estudos mais específicos poderão aprofundar essas e outras questões como o acompanhamento do uso da fluoxetina.

Os resultados encontrados podem contribuir para a produção de evidências que deem suporte para profissionais de saúde, gestores e formuladores de políticas públicas no direcionamento das intervenções para o tema no país.

REFERÊNCIAS

- AARTS, N. *et al.* Self-reported indications for antidepressant use in a population-based cohort of middle-aged and elderly. **International Journal of Clinical Pharmacy** v. 38, n. 5, p. 1311–1317, 2016.
- ABI-ACKEL, M. M. *et al.* Uso de psicofármacos entre idosos residentes em comunidade: prevalência e fatores associados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 1, p. 57–69, 2017.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Cloridrato de fluoxetina comprimidos**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: nov. 2017.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resultados 2009 SNGPC. p. 1–51, 2009.
- ALVES, C.; BATEL-MARQUES, F.; MACEDO, A. F. Data sources on drug safety evaluation: a review of recent published meta-analyses. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 21, n. 1, p. 21–33, 2012.
- ANDRADE, L. H. *et al.* Mental disorders in megacities: Findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. **PLoS ONE**, v. 7, n. 2, 2012.
- APPLETON, W.S. *et al.* **Prozac and New Antidepressants: What you need to know about Prozac, Zoloft, Paxil, Luvox, Welbutrin, Effexor, Serzone and More**. Plume Books, 1997.
- ARORA, N. *et al.* Interprovincial Variation in Antipsychotic and Antidepressant Prescriptions Dispensed in the Canadian Pediatric Population. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 12, p. 758–765, 2016.
- BERTI, M.; BARROS, D. A. Inquéritos domiciliares de saúde : potencialidades e desafios **Health household surveys : potentials**. v. 11, n. supl 1, p. 6–19, 2008.
- BERTOLDI, A. D. *et al.* Perfil sociodemográfico dos usuários de medicamentos no Brasil: resultados da PNAUM 2014. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. supl 2, p. 1–11, 2016.
- BOING, A. C. *et al.* Acesso a medicamentos no setor público: análise de usuários do Sistema Único de Saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 4, p. 691–701, 2013.
- BOYCE, P.; BARRIBALL, E. Circadian rhythms and depression. **Australian family physician**, v. 39, n. 5, p. 307–10, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União** Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília: MS; 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos - **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução CNS nº 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 204, de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. Brasília: **Diário Oficial da União**, 29 de janeiro de 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010 – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 1135 p. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Decreto nº 7.508, de 28 de Junho de 2011. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.077, de 17 de setembro de 2012. Institui a Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM). **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, n. 182, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**. Brasília, 30 de julho de 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Componente populacional: Introdução, Método e Instrumentos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016a.**

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Componente populacional: resultados / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016b.**

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017** – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 210 p.

BRUNTON, L.L *et al.*, As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

BUKH, J. D. *et al.* Interaction between genetic polymorphisms and stressful life events in first episode depression. **Journal of affective disorders**, v. 119, n. 1–3, p. 107–15, 2009.

CAMPANHA, A. M. *et al.* Use of psychotropic medications in São Paulo Metropolitan Area, Brazil: pattern of healthcare provision to general population. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 24, n. 11, p. 1207–1214, 2015.

CARLINI, E. A. *et al.* Fluoxetina: indícios de uso inadequado. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 58, n. 2, p. 97–100, 2009.

CASTRO, C.G.S.O. (coord). **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 92 p. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.

CHENIAUX, E. Tratamento da disforia pré-menstrual com antidepressivos: revisão dos ensaios clínicos controlados. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 2, p. 142-147, 2006.

CIPRIANI, A. *et al.* Depression in adults: drug and physical treatments. **Clin Evid**, v. 2011, p. 1–40, 2011.

CORREIA, D. T. *et al.* Diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre os ISRS Implicações na Prática Clínica. **Acta Med Port**, v. 20, p.167-174, 2007.

COSTA, K. S. **Acesso e uso de medicamentos: inquéritos de saúde como estratégia de avaliação**. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. São Paulo, 2014.

FERRARI, A. J. *et al.* Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. **Psychological medicine**, v. 43, n. 3, p. 471–81, 2013.

GARLAND, E. J. *et al.* Update on the Use of SSRIs and SNRIs with Children and Adolescents in Clinical Practice. **Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 25, n. 1, p. 4–10, 2016.

GEDDES, J. R. *et al.* SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, n. 2, p. CD001851, 2000.

GOMES, R.; NASCIMENTO, E. F. DO; ARAÚJO, F. C. DE. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 3, p. 565–574, 2007.

GUIMARÃES, C. *et al.* Tolerability and effectiveness of fluoxetine, metformin and sibutramine in reducing anthropometric and metabolic parameters in obese patients. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 50, n. 6, p. 1020–5, 2006.

HARE, D. L. *et al.* Depression and cardiovascular disease: a clinical review. **European heart journal**, v. 35, n. 21, p. 1365–72, 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Censo demográfico 2010: características da população e dos domicílios: resultados do universo.** Rio de Janeiro, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD).** Rio de Janeiro, 2008.

KURDYAK, P. A.; JUURLINK, D. N.; MAMDANI, M. M. The effect of antidepressant warnings on prescribing trends in Ontario, Canada. **American Journal of Public Health**, v. 97, n. 4, p. 750–754, 2007.

LEVORATO, C. D. *et al.* Fatores associados à procura por serviços de saúde numa perspectiva relacional de gênero. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 4, p. 1263–1274, 2014.

MAGNI, L. R. *et al.* Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. **The Cochrane database of systematic reviews** n. 7, p. CD004185, 2013.

MALTA, D. C.; SILVA JR, J. B. DA. O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 1, p. 151–164, 2013.

MATHERS C, FAT D.M., BOERMA J.T. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: **World Health Organization**; 2008.

MENDES, E. V. As redes de atenção à saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 5, p. 2297–2305, 2010.

NASSAN, M. *et al.* Pharmacokinetic Pharmacogenetic Prescribing Guidelines for Antidepressants: A Template for Psychiatric Precision Medicine. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 91, n. 7, p. 897–907, 2016.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. **Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-term Trends in Health.** Hyattsville, MD. 2017. 476 p.

NEVES, A. L. A. **Tratamento farmacológico da depressão.** 2015. Dissertação de Mestrado. Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2015.

OLFSON, M.; MARCUS, S. C. National patterns in antidepressant medication treatment. **Archives of General Psychiatry**, v. 66, n. 8, p. 848–856, 2009.

OLFSON, M.; MARCUS, S. C.; DRUSS, B. G. Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample. **Arch Gen Psychiatry**, v. 65, n. 1, p. 94–101, 2008.

OLIVEIRA, M.G. *et al.* Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. **Geriatrics, Gerontology and Aging** v. 10, n. 4, p. 168–181, 2017.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales - Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. **Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS**, v. 5, p. 6, 2002.

OTTE, C. *et al.* Major depressive disorder. **Nature reviews. Disease primers**, v. 2, n. Mdd, p. 16065, 2016.

PANIZ, V. M. V. *et al.* Acesso a medicamentos de uso contínuo em adultos e idosos nas regiões Sul e Nordeste do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 2, p. 267–280, 2008.

PRATT, L. A.; BRODY, D. J.; GU, Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005-2008. **NCHS Data brief**, v. 127, n. 76, p. 1–8, 2011.

PRATT, L. A.; BRODY, D. J. Depression and obesity in the U.S. adult household population, 2005-2010. **NCHS Data Brief**. v. 167, p. 1–8, 2014

QUINTANA, M. I. *et al.* Epidemiology of psychotropic drug use in Rio de Janeiro, Brazil: gaps in mental illness treatments. **PloS one**, v. 8, n. 5, p. e62270, 2013.

ROCHA, B. S. DA; WERLANG, M. C. Psicofármacos na Estratégia Saúde da Família: perfil de utilização, acesso e estratégias para a promoção do uso racional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 11, p. 3291–3300, 2013.

ROZENFELD, S.; ROMANO-LIEBER, N.S. Estratégias de investigação em Assistência Farmacêutica *in* **Assistência Farmacêutica: gestão e prática para profissionais da saúde**./ org por Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro *et al.* Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014. 469 p.

SLINGSBY, B. T. The Prozac boom and its placebogenic counterpart – a culturally fashioned phenomenon. **Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research** v. 8, n. 5, p. CR389-93 , 2002.

SOUZA, T. T. DE *et al.* Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada** v. 35, n. 4, p. 519–532 , 2014.

STOPA, S. R. *et al.* Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. suppl 2, p. 170–180, 2015.

SZWARCWALD, C. L. *et al.* Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil: concepção e metodologia de aplicação. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 2, p. 333–342, fev. 2014.

TAVARES, N. U. L. *et al.* Uso de medicamentos para tratamento de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** v. 24, n. 2, p. 315-323, jun. 2015.

TUNDO, A.; FILIPPIS, R. DE; PROIETTI, L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: evidences and personal experience. **World Journal of Psychiatry**, v. 5, n. 3, p. 330, 2015.

VICENTE, A. R. T. *et al.* Antidepressant use and associated factors among the elderly: the Bambuí Project. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3797–3804, 2015.

WANNMACHER, L. Importância dos Medicamentos Essenciais em Prescrição e Gestão Racionais. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, v. 2, p. 1–9, 2010.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2017**. Oslo, 2017.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The world medicines situation**. Geneva; WHO: 2004.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Uso racional de los medicamentos: informe de la Conferencia de Expertos, Nairobi, 25-29 de noviembre de 1985**. 304 p. Ginebra: OMS, 1986.

WONG, D. T.; BYMASTER, F. P.; ENGLEMAN, E. A. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. **Life Sciences**, [s.i.], v. 57, n. 5, p.411-441, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Model List of Essential Medicines. **Essential medicines and health products**, n. August, p. 1–39, 2017

ARTIGO

USO DE FLUOXETINA E FATORES ASSOCIADOS: ESTUDO POPULACIONAL

Alexandre Vaz Machado, Andréia Turmina Fontanella, Noemia Urruth Leão Tavares, Janeth de Oliveira Silva Naves.

RESUMO

Objetivos

Analisar a prevalência de uso da fluoxetina e seus fatores associados em adultos com vinte ou mais anos na população brasileira. Além de identificar suas principais fontes de obtenção.

Métodos

Este estudo foi conduzido a partir de dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso e Promoção do Uso Racional de Medicamentos, inquérito domiciliar de base populacional, baseado em amostra probabilística da população urbana brasileira. A coleta de dados ocorreu de setembro de 2013 a fevereiro de 2014. Foram considerados para a análise indivíduos com vinte ou mais anos; foi calculada a prevalência de uso da fluoxetina (independente do seu motivo de uso) e seus fatores associados.

Resultados

A prevalência de uso da fluoxetina na população adulta brasileira foi de 2,4% [IC 95%; 2,1-2,8]. Apresentaram associação estatística significativa ao uso da fluoxetina: sexo, faixa etária, região geográfica, número de doenças crônicas, índice de massa corpórea e autopercepção de saúde ($p < 0,001$). A fluoxetina foi majoritariamente utilizada para tratamento de doenças crônicas, sendo depressão a mais frequente (71,0% [65,3-76,2]); entretanto 15,0% [11,6-19,2] dos usuários referiram uso eventual. A maior parte dos usuários relatou obter a fluoxetina no Sistema Único de Saúde (64,5% [57,2 – 71,1]).

Conclusões

Os resultados evidenciaram uma importante utilização da fluoxetina pela população brasileira, principalmente pelas mulheres, para tratamento da depressão e com diferenças entre as regiões do país. Por outro lado, parcela considerável referiu a utilizar para eventos agudos, o que pode apontar para um uso inadequado. A maioria da população a obtém gratuitamente no sistema público de saúde.

Palavras Chaves

Fluoxetina, Uso de Medicamentos, Acesso aos Serviços de Saúde, Inquéritos Demográficos.

INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos não é motivado apenas por necessidades de saúde, outros fatores como hábitos individuais, fatores culturais e estratégias de mercado também podem influenciar o consumo. Portanto, promover o Uso Racional de Medicamentos (URM) é uma tarefa complexa. Uma revisão sistemática de estudos observacionais nacionais demonstrou a alta frequência de problemas referentes ao uso de medicamentos como, por exemplo, uso para indicações não aprovadas, adesão, falhas terapêuticas, automedicação, cumprimento inadequado do tratamento, intoxicações por medicamentos, interações medicamentosas e erros de medicação, gerando aumento dos gastos públicos com saúde (1).

Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) ganharam destaque nas últimas décadas devido supostamente a sua ação seletiva, sendo geralmente mais aceitáveis com relação aos efeitos adversos que os antidepressivos tricíclicos, com evidências de eficácia semelhante (2).

A fluoxetina, importante representante dos ISRS, começou a ser utilizada como opção terapêutica para o tratamento da depressão na década de 80, tornando-se rapidamente o medicamento mais indicado para essa doença em muitos países. A fluoxetina tornou-se um tratamento culturalmente aceito, além de adquirir popularidade na mídia, sendo denominada como, por exemplo, a “pílula da felicidade” (3).

Com posologia de uma vez ao dia, com custo comparativamente favorável, efeitos adversos aceitáveis, grande tolerabilidade e relativa segurança cardiovascular, a fluoxetina tornou-se amplamente aceita por médicos e pacientes, especialmente no tratamento da depressão (4). No Brasil, a fluoxetina é indicada, segundo registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, para o transtorno depressivo maior, da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo e do transtorno disfórico pré-menstrual (5). Além dessas indicações, o

Food and Drug Administration (FDA), aprova o uso também da fluoxetina para transtorno de pânico e transtorno bipolar (6).

Convém ponderar que, apesar de apresentar efeitos adversos mais toleráveis, foram emitidos aviso e advertência, pelo FDA, sobre o risco aumentado de pensamentos e ações suicidas decorrente do tratamento com fluoxetina, principalmente em adolescentes e adultos jovens (6,7).

Estudos apontam que o uso de psicotrópicos, em especial de antidepressivos, tem aumentado em todas as faixas etárias nas últimas décadas (8,9). No Brasil, são escassos os estudos de prevalência de uso de medicamentos, bem como o padrão de uso destes na população em geral. A identificação e compreensão das práticas de utilização de medicamentos, bem como a difusão dessas informações, permitem detectar situações de risco, problemas de acesso e de uso inadequado de medicamentos, e assim traçar estratégias de promoção de sua adequada utilização, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência (10).

Entre as diferentes possibilidades metodológicas, os inquéritos com amostras de base populacional vêm sendo utilizados como forma de conhecer o perfil de saúde e de acesso aos serviços de saúde pela população e como fonte de indicadores para guiar a elaboração e a avaliação de políticas públicas (11). No Brasil, os inquéritos até então desenvolvidos não avaliaram o uso de medicamentos de forma aprofundada, limitando-se, muitas vezes, ao levantamento dos medicamentos de uso contínuo, bem como suas formas de obtenção.

A Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), primeira pesquisa para investigar o uso de medicamentos na população brasileira, obteve dados sobre o acesso e a utilização de medicamentos que permitem uma visão global de sua utilização no Brasil. Além disso, esse inquérito permite muitos estudos adicionais ou recortes que facilitarão análises mais aprofundadas de questões

específicas como o uso de determinados medicamentos.

Diante do exposto e considerando que no Brasil ainda são escassos os estudos de utilização de medicamentos de base populacional, esta pesquisa propõe uma análise da utilização e das fontes de obtenção de fluoxetina por adultos com vinte anos ou mais e dos fatores associados, em nível nacional.

MÉTODOS

As análises foram conduzidas a partir de dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM) – Componente Inquérito Populacional (12). Trata-se de inquérito domiciliar de base populacional baseado em amostra probabilística da população brasileira. A coleta de dados foi realizada de setembro de 2013 a fevereiro de 2014. A estratégia utilizada foi a entrevista domiciliar face a face com o registro dos dados em *tablet* com *software* específico para os questionários da pesquisa.

Neste estudo, foram analisadas as informações obtidas em entrevistas realizadas com pessoas maiores de vinte anos, domiciliadas permanentemente na zona urbana brasileira, nas cinco grandes regiões do Brasil. Mais informações sobre o plano de amostragem e o tamanho da amostra podem ser obtidas no artigo metodológico do PNAUM (12).

Para o presente estudo o desfecho analisado foi a prevalência de uso referido de fluoxetina, independente do motivo de uso, se crônico ou eventual. Foram analisadas as seguintes variáveis independentes: características sociodemográficas: sexo, faixa etária, situação conjugal, escolaridade, região do País (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste) e nível socioeconômico segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB/ABEP, 2013) em classes A/B; C; D/E (disponível em <http://www.abep.org/criterio-brasil>); e alguns descritores da condição de saúde: índice de massa corporal (IMC), percepção da própria saúde e número de doenças crônicas relatada pelo indivíduo (nenhuma; uma; duas; três ou mais).

Além das estimativas de prevalência, foram calculados intervalos com 95% de confiança (IC95%) e aplicado o teste Qui-quadrado de Pearson para avaliação da significância estatística das diferenças entre os grupos, considerando o nível de significância de 5%. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico SPSS 18.0, utilizando o conjunto de comandos CSPLAN apropriado para a análise de amostras complexas.

O estudo foi submetido à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 18947013.6.0000.0008, e foi aprovado mediante o parecer nº 398.131/2013.

RESULTADOS

A população considerada para este estudo foi composta por adultos com 20 anos ou mais de idade, residentes em zona urbana brasileira. Conforme a Tabela 1, a maior parte da população foi composta por mulheres (53,7%), 45,3% encontra-se na faixa etária dos 20 a 39 anos; 58,3% tinham até 8 anos de estudo; 60,3% não apresentavam nenhuma doença crônica, 51,3% referiram sobrepeso ou obesidade e 73,9% consideram sua saúde como muito boa ou boa.

Tabela 1 – Distribuição da população de adultos com vinte ou mais anos, segundo características sociodemográficas. PNAUM, Brasil, 2014.

	% ¹	[IC95%]
Sexo		
Masculino	46,3	[45,2 - 47,3]
Feminino	53,7	[52,7 - 54,8]
Faixa etária		
20 - 39	45,3	[43,5 - 47,1]
40 - 59	36,0	[34,6 - 37,4]
60 ou +	18,7	[17,8 - 19,7]
Situação Conjugal		
Com companheiro	60,7	[59,4 - 62,1]
Sem companheiro	39,3	[37,9 - 40,6]
Escolaridade		
0 - 8 Anos	58,3	[56,7 - 59,9]
9 - 11 Anos	30,6	[29,3 - 31,8]
12 Anos ou +	11,1	[10,1 - 12,1]
Região		
Norte	6,7	[5,3 - 8,4]
Nordeste	23,4	[19,3 - 28,1]
Sudeste	47,5	[41,6 - 53,4]
Sul	14,7	[11,8 - 18,1]
Centro-Oeste	7,8	[6,1 - 9,9]
CCEB²		
A/B	24,2	[22,1 - 26,4]
C	55,1	[53,4 - 56,7]
D/E	20,7	[19,1 - 22,5]
Número de doenças crônicas		
0	60,3	[58,9 - 61,6]
1	20,5	[19,7 - 21,2]
2	9,9	[9,4 - 10,5]
3 ou mais	9,3	[8,7 - 10,1]
IMC		
Baixo peso	2,6	[2,3 - 2,9]
Normal	44,3	[43,2 - 45,5]
Sobrepeso	37,5	[36,6 - 38,5]
Obeso	15,6	[14,7 - 16,4]
Autopercepção de saúde		
Muito boa/Boa	73,9	[72,4 - 75,3]
Regular	22,4	[21,2 - 23,7]
Ruim/Muito ruim	3,7	[3,3 - 4,1]
TOTAL	100	--

¹Valores ajustados pelos pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo

²Classificação de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil 2013 (CCEB 2013) da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (Abep) disponível em – <www.abep.org>

Na população em estudo, 46,9% [45,3 – 48,4] relataram fazer uso de pelo menos um medicamento, 6,6% [6,0 – 7,1] e a prevalência de uso da fluoxetina foi de 2,4%.

A tabela 2 descreve a prevalência do uso da fluoxetina segundo as variáveis de estudo. A prevalência foi maior no sexo feminino e nas pessoas na faixa etária dos 40 aos 59 anos. Diferenças regionais foram encontradas; onde a região Sul teve a maior prevalência de uso de fluoxetina (5,0%), enquanto a região Norte teve a menor (0,4%). A prevalência do uso foi maior nos indivíduos com três ou mais doenças crônicas e nos que referiram autopercepção de saúde ruim ou muito ruim. Em relação ao índice de massa corpórea, o uso de fluoxetina foi maior nas pessoas que relataram sobrepeso e obesidade.

As variáveis situação conjugal, escolaridade e classificação econômica não tiveram associação significativa com o uso de fluoxetina.

Tabela 2 – Prevalência de uso de fluoxetina em adultos com vinte ou mais anos, segundo características sociodemográficas. PNAUM, Brasil, 2014.

	% ¹	[IC95%]
Sexo		<0,001*
Masculino	1,0	[0,7 – 1,4]
Feminino	3,2	[2,7 – 3,7]
Faixa etária		<0,001*
20 - 39	1,7	[1,3 – 2,2]
40 - 59	3,5	[2,9 – 4,1]
60 ou +	2,1	[1,7 – 2,6]
Situação Conjugal		0,551*
Com companheiro	2,3	[2,0 – 2,8]
Sem companheiro	2,5	[2,1 – 3,1]
Escolaridade		0,949*
0 – 8 Anos	2,4	[2,0 – 2,9]
9 – 11 Anos	2,4	[1,9 – 3,1]
12 Anos ou +	2,6	[1,8 – 3,7]
Região		<0,001*
Norte	0,4	[0,2 – 0,7]
Nordeste	1,1	[0,9 – 1,5]
Sudeste	2,5	[2,0 – 3,1]
Sul	5,0	[4,1 – 6,1]
Centro-Oeste	2,4	[1,8 – 3,3]
CCEB²		0,632*
A/B	2,3	[1,7 – 3,0]
C	2,6	[2,2 – 3,0]
D/E	2,3	[1,7 – 3,0]
Número de doenças crônicas		<0,001*
0	0,3	[0,2 – 0,4]
1	2,0	[1,6 – 2,5]
2	4,1	[3,1 – 5,4]
3 ou mais	6,8	[5,6 – 8,2]
IMC		<0,001*
Baixo peso	1,5**	[0,7 – 3,1]
Normal	1,6	[1,2 – 2,0]
Sobrepeso	2,4	[1,9 – 3,0]
Obeso	4,7	[3,7 – 5,9]
Autopercepção de saúde		<0,001*
Muito boa/Boa	1,7	[1,4 – 2,1]
Regular	3,3	[2,7 – 4,0]
Ruim/Muito ruim	5,5	[4,0 – 7,5]
TOTAL	2,4	[2,1 – 2,8]

¹Valores ajustados pelos pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo

²Classificação de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil 2013 (CCEB 2013) da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (Abep) disponível em – <www.abep.org>

*Teste do qui-quadrado de Pearson

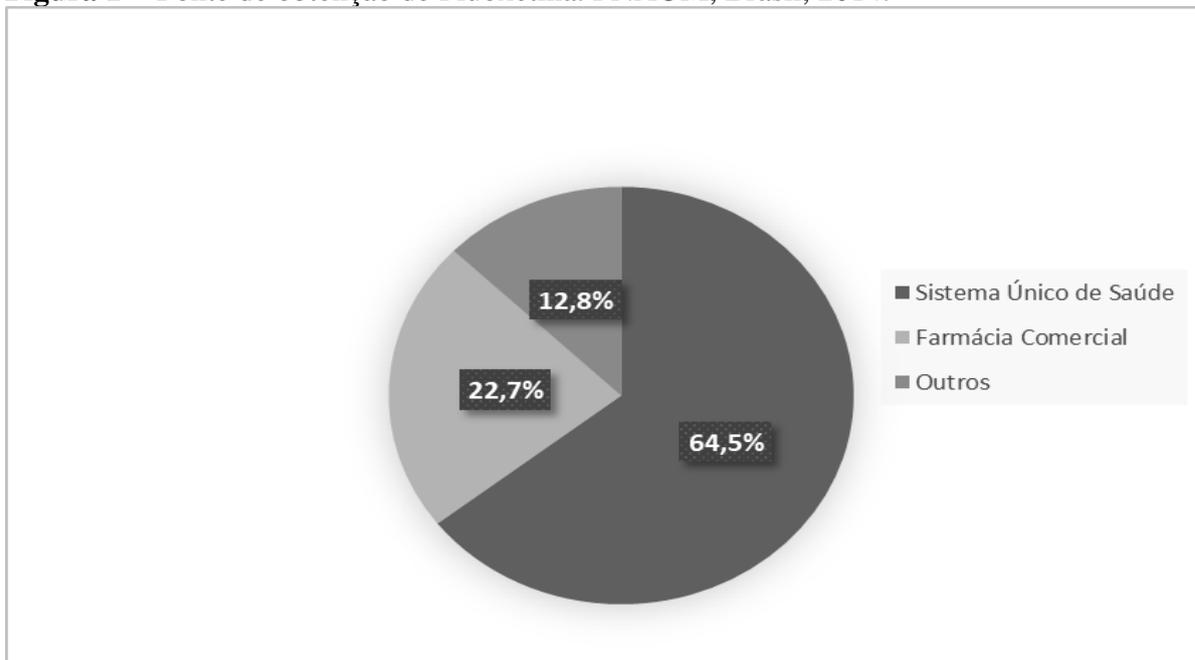
**Coeficiente de variação superior a 0,3. Sugere-se cautela na interpretação.

A fluoxetina foi majoritariamente utilizada no tratamento de doenças crônicas (84,9% [IC95%, 80,8 – 88,4]). O principal motivo referido foi para o tratamento da depressão 71% [65,3 – 76,2]. Por outro lado, 15,1% [11,6 – 19,2] relataram a utilizarem para eventos agudos, principalmente, para dormir ou nervos (10,5% [7,6 – 14,3]).

Dos psicotrópicos mais relatados como em uso pela população, a fluoxetina foi o segundo mais utilizado (11% [9,7 – 12,4]) e considerando os antidepressivos, essa aparece como o mais utilizado, representando 28,3% [25,3 – 31,4] de todos os antidepressivos.

Em relação a fonte de obtenção de fluoxetina, a maior parte dos usuários relatou que a obteve no SUS (64,5% [57,2 – 71,1]) (Figura 1). Cabe destacar que quando analisados os antidepressivos informados como obtidos em farmácia comercial com pagamento do próprio bolso, a fluoxetina foi o mais adquirido (15,3% [11,9 – 19,3]).

Figura 1 - Fonte de obtenção de Fluoxetina. PNAUM, Brasil, 2014.



DISCUSSÃO

Os resultados evidenciaram uma importante utilização de fluoxetina pela população brasileira com 20 anos ou mais residente em zona urbana, principalmente pelas mulheres e para tratamento da depressão. As variáveis sexo, faixa etária, região, número de doenças crônicas, índice de massa corpórea e autopercepção de saúde apresentam uma associação estatística com o uso da fluoxetina.

Estudo populacional realizado nos Estados Unidos também evidenciou um uso significativo e crescente de antidepressivos em geral, passando de 1,8% entre 1988 e 1994, para 10,7% entre 2011 e 2014 (13). Aarts e colaboradores (14) analisando o uso de antidepressivos em pessoas com mais de 45 anos na coorte de Rotterdam na Holanda, iniciada em 1990, detectaram que 7,7% relataram usar antidepressivos. Desses, 72,3% eram mulheres e a maioria dos participantes usava um ISRS (54,5%).

No Brasil, observa-se uma escassez de estudos avaliando o uso de antidepressivos, principalmente a utilização de determinado medicamento em específico, bem como os fatores associados. Tavares e colaboradores (2015), em estudo descritivo, utilizando dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013, identificaram que 52% (IC95%, 49,1-54,9) do total de pacientes que relataram depressão faziam uso de medicamentos para seu tratamento (15). Em estudo realizado no município de Porto Alegre (RS), a classe dos antidepressivos foi a mais frequente entre os psicotrópicos e a fluoxetina foi o medicamento mais utilizado dentre os antidepressivos, com 24,8% (16).

Estudos nacionais realizados na região metropolitana de São Paulo e na cidade do Rio de Janeiro detectaram um uso de medicamentos psicotrópicos e antidepressivos com valores próximos aos encontrados no presente estudo, porém essas pesquisas não especificaram quais os medicamentos eram mais utilizados dentro dessa classe (17,18).

As mulheres foram maioria no presente estudo e apresentaram o dobro de prevalência de utilização de fluoxetina em relação aos homens. Alguns autores associam esse fato a uma maior procura por cuidados médicos pelas mulheres (19) e pelo fato de a depressão ter uma prevalência maior no sexo feminino (20). Além disso, não se pode descartar um possível uso de fluoxetina para outros fins, como o caso de prescrições para emagrecimento (21). Em outros estudos o sexo feminino, a idade avançada, a alta avaliação negativa da saúde e o histórico prévio de depressão foram os preditores sociodemográficos identificados como mais consistentes para o uso de medicamentos antidepressivos como a fluoxetina (9,22).

Foi observado que mais da metade da população tinha obesidade ou sobrepeso. Além disso, foi verificada uma associação de fluoxetina e índice de massa corpórea. Vale lembrar, que as informações obtidas para o cálculo, peso e altura, foram autorelatadas, o que sugere cautela na interpretação desse resultado. O uso de alguns antidepressivos pode estar relacionado a obesidade. Nos Estados Unidos, por exemplo, dados nacionais de 2005 a 2010 revelaram que 43% dos adultos com depressão eram obesos e que adultos com depressão eram mais propensos a ser obesos do que adultos sem depressão (23).

No presente estudo, evidenciou-se o uso referido da fluoxetina para eventos agudos. No Brasil, a fluoxetina é indicada para o tratamento da depressão, da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo e do transtorno disfórico pré-menstrual (5). Com exceção a indicação para o transtorno disfórico pré-menstrual na qual a fluoxetina pode ser administrada durante todos os dias do ciclo menstrual (uso contínuo) ou durante a fase lútea, em geral com início 14 dias antes da menstruação até o primeiro dia do fluxo menstrual (uso intermitente); é indicado um uso contínuo da fluoxetina e não o uso eventual ou agudo (5,24).

No estudo o uso da fluoxetina, esteve associada a idade dos indivíduos, com maior uso na fase adulta. Dados da PNAUM, apontam um aumento da prevalência de depressão e de indicação médica de terapia medicamentosa com o aumento da idade (25). Além disso,

estudos epidemiológicos, avaliando fatores ambientais e depressão, apontam que uma vez que eventos como perda de emprego, insegurança financeira, problemas de saúde crônicos, exposição à violência, separação e luto, por exemplo, ocorrem, geralmente, na idade adulta, eles parecem estar intrinsicamente ligados à depressão nessa faixa etária (26,27). Por fim, ressalta-se que a fluoxetina está entre os medicamentos que devem ser evitados em idosos, especialmente em determinadas condições clínicas e ou doenças, devido a sua capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas adicionais; além de poder agravar a hiponatremia (28).

Observou-se maior uso de fluoxetina em pessoas com maior número de DCNT e com pior autopercepção de saúde. O envelhecimento populacional está associado à maior prevalência de DCNT e utilização de medicamentos. Cabe destacar que o principal motivo de uso da fluoxetina pelos indivíduos foi para o tratamento da depressão que ocupa importante destaque não só pela sua gravidade, mas também por ocorrer em comorbidade com outras doenças (26,29).

O estudo em tela mostrou grande variabilidade nas prevalências de uso de fluoxetina por regiões do país. Na referida análise, a região Sul apresentou maior utilização, enquanto as regiões Norte e Nordeste mostraram menor utilização. Tais variações podem ser associadas, ainda que parcialmente, ao maior acesso aos serviços de saúde nas regiões mais desenvolvidas do país (30,31), o acesso à fluoxetina, seja pelo sistema público ou pelo setor privado, requer necessariamente uma consulta médica por ser um medicamento obtido somente mediante prescrição médica, segundo a legislação sanitária do Brasil que podem explicar as diferenças encontradas (15). Não descartando também as possíveis diferenças sazonais, visto o Brasil ser um país de dimensão continental (32), destaca-se que a PNAUM identificou uma prevalência de depressão autorreferida maior na região Sul (8,9%, [IC95%, 7,9-10,1]) do que na região Norte (2,7 [IC95%, 2,1-3,4]) (25).

A provisão de medicamentos no Brasil se dá através do setor público, representado pelo SUS e instituições conveniadas e através do setor privado (farmácias e drogarias), sendo o SUS uma importante fonte de acesso a medicamentos (33). Os resultados encontrados neste estudo mostraram que a maioria da população obtém a fluoxetina no SUS. No mesmo sentido, ressalta-se que os cinco psicotrópicos mencionados como os mais utilizados fazem parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e podem ser obtidos sem custos nas Unidades Básicas de Saúde.

Outro aspecto importante encontrado nos resultados desse estudo, é que a fluoxetina foi o principal medicamento referido dentre os antidepressivos obtidos em farmácias comerciais, onde existem outras opções terapêuticas, inclusive outros ISRS, podendo sugerir, nesse caso, que a seleção de medicamentos essenciais tem atendido às demandas de prescrição.

Apesar das limitações inerentes a um estudo transversal e os vieses esperados, como o uso de autorrelato de medicamentos e outras medidas investigadas, a PNAUM trouxe dados inéditos, consistentes e com representatividade nacional e por região que permitiu traçar um panorama sobre a prevalência da utilização de fluoxetina e os fatores associados ao seu uso. O estudo evidenciou uso significativo de fluoxetina pela população brasileira acima de 20 anos com obtenção majoritária no sistema público de saúde. No entanto, foi verificado que parcela considerável faz uso eventual ou agudo desse medicamento, contrariando as indicações aprovadas para esse produto. Outros estudos mais específicos poderão aprofundar essas e outras questões como o acompanhamento do uso da fluoxetina.

Os resultados encontrados podem contribuir para a produção de evidências que deem suporte para profissionais de saúde, gestores e formuladores de políticas públicas no direcionamento das intervenções para o tema no país.

REFERÊNCIAS

1. Souza TT de, Godoy RR, Rotta I, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F, Correr CJ. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. *Rev Ciências Farm Básica e Apl.* 2014;35(4):519–32.
2. Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane database Syst Rev.* 2013 Jul 17;(7):CD004185.
3. Slingsby BT. The Prozac boom and its placebogenic counterpart -- a culturally fashioned phenomenon. *Med Sci Monit.* 2002 May;8(5):CR389-93.
4. Tundo A, Filippis R de, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World J Psychiatry.* 2015;5(3):330.
5. ANVISA ANDVS. Cloridrato de fluoxetina comprimidos [Internet]. [cited 2017 Feb 11]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
6. Nassan M, Nicholson WT, Elliott MA, Rohrer Vitek CR, Black JL, Frye MA. Pharmacokinetic Pharmacogenetic Prescribing Guidelines for Antidepressants: A Template for Psychiatric Precision Medicine. *Mayo Clin Proc.* Elsevier Inc; 2016 Jul;91(7):897–907.
7. Olfson M, Marcus SC, Druss BG. Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(1):94–101.
8. Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2009;66(8):848–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652124>
9. Vicente ART, Castro-Costa É, Diniz BS, Firmo JOA, Lima-Costa MF, Loyola Filho AI de. Antidepressant use and associated factors among the elderly: the Bambuí Project. *Cien Saude Colet.* 2015 Dec;20(12):3797–804.

10. Costa KS. Acesso e uso de medicamentos: inquéritos de saúde como estratégia de avaliação. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2014.
11. Szwarcwald CL, Malta DC, Pereira CA, Vieira MLFP, Conde WL, Souza Júnior PRB de, et al. Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil: concepção e metodologia de aplicação. *Cien Saude Colet*. 2014 Feb;19(2):333–42.
12. Mengue SS, Bertoldi AD, Boing AC, Tavares NUL, Pizzol T da SD, Oliveira MA, et al. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM): métodos do inquérito domiciliar. *Rev Saude Publica*. 2016;50(suppl 2):1–13.
13. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-term Trends in Health. 2017. 476 p.
14. Aarts N, Noordam R, Hofman A, Tiemeier H, Stricker BH, Visser LE. Self-reported indications for antidepressant use in a population-based cohort of middle-aged and elderly. *Int J Clin Pharm*. Springer International Publishing; 2016;38(5):1311–7.
15. Tavares NUL, Costa KS, Mengue SS, Vieira MLFP, Malta DC, Silva Júnior JB da. Uso de medicamentos para tratamento de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015 Jun;24(2):315–23.
16. Rocha BS da, Werlang MC. Psicofármacos na Estratégia Saúde da Família: perfil de utilização, acesso e estratégias para a promoção do uso racional. *Cien Saude Colet*. 2013 Nov;18(11):3291–300.
17. Campanha AM, Siu ER, Milhorança IA, Viana MC, Wang Y-P, Andrade LH. Use of psychotropic medications in São Paulo Metropolitan Area, Brazil: pattern of healthcare provision to general population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2015 Nov;24(11):1207–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pds.3826>

18. Quintana MI, Andreoli SB, Moreira FG, Ribeiro WS, Feijo MM, Bressan RA, et al. Epidemiology of psychotropic drug use in Rio de Janeiro, Brazil: gaps in mental illness treatments. *PLoS One*. 2013;8(5):e62270.
19. Levorato CD, Mello LM de, Silva AS da, Nunes AA. Fatores associados à procura por serviços de saúde numa perspectiva relacional de gênero. *Cien Saude Colet*. 2014 Apr;19(4):1263–74.
20. Stopa SR, Malta DC, Oliveira MM de, Lopes C de S, Menezes PR, Kinoshita RT. Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015 Dec;18(suppl 2):170–80.
21. Carlini EA, Noto AR, Nappo SA, Sanchez ZVDM, Franco VLDS, Silva LCF, et al. Fluoxetina: indícios de uso inadequado. *J Bras Psiquiatr*. 2009;58(2):97–100.
22. Petty DR, House A, Knapp P, Raynor T, Zermansky A. Prevalence, duration and indications for prescribing of antidepressants in primary care. *Age Ageing*. 2006 Sep;35(5):523–6.
23. Pratt LA, Brody DJ. Depression and obesity in the U.S. adult household population, 2005-2010. *NCHS Data Brief*. 2014 Oct;(167):1–8.
24. Cheniaux E. Tratamento da disforia pré-menstrual com antidepressivos: revisão dos ensaios clínicos controlados. *J Bras Psiquiatr*. 2006;55(2):142–7.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. Componente populacional : resultados / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 2016.
26. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Prim*. Macmillan Publishers Limited; 2016 Sep 15;2(Mdd):16065.
27. Bukh JD, Bock C, Vinberg M, Werge T, Gether U, Vedel Kessing L. Interaction

between genetic polymorphisms and stressful life events in first episode depression. *J Affect Disord.* Elsevier B.V.; 2009 Dec;119(1–3):107–15.

28. Oliveira MG, Amorim WW, Oliveira CRB, Coqueiro HL, Gusmão LC, Passos LC. Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. *Geriatr Gerontol Aging.* 2017 Dec;10(4):168–81.

29. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014 Jun 1;35(21):1365–72.

30. Andrade MV, Noronha KVM de S, Menezes R de M, Souza MN, Reis C de B, Martins DR, et al. Desigualdade socioeconômica no acesso aos serviços de saúde no Brasil: um estudo comparativo entre as regiões brasileiras em 1998 e 2008. *Econ Apl.* 2013 Dec;17(4):623–45.

31. Bertoldi AD, Pizzol T da SD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, Tavares NUL, et al. Perfil sociodemográfico dos usuários de medicamentos no Brasil: resultados da PNAUM 2014. *Rev Saude Publica.* 2016;50(suppl 2):1–11.

32. Boyce P, Barriball E. Circadian rhythms and depression. *Aust Fam Physician.* 2010 May 5;39(5):307–10.

33. Boing AC, Bertoldi AD, Boing AF, Bastos JL, Peres KG. Acesso a medicamentos no setor público: análise de usuários do Sistema Único de Saúde no Brasil. *Cad Saude Publica.* 2013;29(4):691–701.

ANEXOS

I. Comprovante de submissão do artigo

Submission Confirmation



Thank you for your submission

Submitted to
Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health

Manuscript ID
2017-00847

Title
USO DE FLUOXETINA E FATORES ASSOCIADOS: ESTUDO POPULACIONAL

Authors
Machado, Alexandre
Fontanella, Andréia
Tavares, Noemia
Naves, Janeth

Date Submitted
19-Dec-2017

