



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

PAULA GAMA MUNIZ DE CAMPOS

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA ELETROCONVULSOTERAPIA NO
TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE

RIO DE JANEIRO

2023

PAULA GAMA MUNIZ DE CAMPOS

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA ELETROCONVULSOTERAPIA NO
TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS),

Orientadores:

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura

Prof^a. Me.Márcia Gisele Santos da Costa

RIO DE JANEIRO

2023

C198a Campos, Paula Gama Muniz de.

Análise de custo-efetividade da eletroconvulsoterapia no tratamento da depressão resistente / Paula Gama Muniz de Campos. – Rio de Janeiro, 2023.

51 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Eletroconvulsoterapia. 2. Depressão. 3. Custo-efetividade I. Título.

PAULA GAMA MUNIZ DE CAMPOS
ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA ELETROCONVULSOTERAPIA NO
TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Avaliação de
Tecnologias em Saúde (ATS), como
requisito à obtenção do título de Mestre
em Avaliação de Tecnologias em Saúde
(ATS),

Aprovada em: **27/06/2023**

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura
Orientador
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Márcia Gisele Santos da Costa
Co-orientadora
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Dr.^a. Katia Senna
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Ivan Zimmerman
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Ricardo Steffen
Membro externo
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof.^a. Dr.^a. Márcia Pinto
Membro externo (suplente)
Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes
Figueira

Prof.^a. Dr.^a. Helena Cramer
Membro externo (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Ao meu amado marido Christopher, por me apoiar sempre, por cuidar da nossa
família e me amar incondicionalmente;

Aos meus filhos, Bernardo e Alexandre, que me escolheram como mãe e me
proporcionaram experimentar o amor mais puro da vida.

A minha mãe Estela, minha base e fortaleza. Sinto sua presença todos os dias.

AGRADECIMENTOS

Ao Bernardo e a Márcia Gisele pela sua valorosa orientação, dedicação e direcionamento. Agradeço também por não terem desistido de mim em um momento tão desafiador como o da pandemia de COVID-19;

Ao Sávio Barros, Ana Lúcia Weinstein e Patrícia Pena pelo estímulo constante e por acreditarem na minha capacidade. Seu apoio foi fundamental para a conclusão desse projeto;

Aos meus colegas de turma, especialmente Joan Amato, por tornarem o curso mais leve e por compartilharem suas experiências de vida;

A todos do NATS–INC pelo excelente curso de mestrado que nos proporcionaram e por terem renovado a minha capacidade analítica e visão crítica;

A Marisa Santos, coordenadora deste mestrado e uma líder inspiradora.

“Se a educação não for provocativa, não constrói, não se cria, não se inventa, só se repete.”

Mário Sérgio Cortella

RESUMO

Introdução: A depressão é a principal causa global de incapacidade. Estima-se uma prevalência de 3,8% na população mundial, sendo mais comum em mulheres (4,5%) do que em homens (3%). Diversas modalidades terapêuticas possuem evidências de eficácia no tratamento do transtorno depressivo, inclusive a eletroconvulsoterapia. A ausência de resposta a dois ou mais medicamentos antidepressivos caracteriza a resistência ao tratamento. Apesar da eletroconvulsoterapia ter indicações bem definidas no transtorno depressivo, ainda não houve sua incorporação no rol de procedimentos de cobertura obrigatória da Agência Nacional de Saúde Suplementar.

Objetivos: Realizar uma análise de custo-efetividade da eletroconvulsoterapia, associada ao tratamento com antidepressivos, em comparação ao tratamento convencional com antidepressivos em pacientes adultos com transtorno depressivo resistente. **Método:** Foi realizado um modelo de Markov com ciclo de 6 semanas para estimar a razão de custo-efetividade incremental da intervenção eletroconvulsoterapia associada a medicamentos antidepressivos em comparação a estratégia de terapia convencional com medicamentos antidepressivos, sob perspectiva de uma operadora de saúde de autogestão e com horizonte temporal de um ano. QALY foi a medida de efetividade. Foram efetuadas análises de sensibilidade determinística e probabilística.

Resultados: A análise de custo-efetividade do modelo demonstrou uma razão de custo efetividade incremental de R\$ 2.460,25 por QALY na estratégia de eletroconvulsoterapia. O valor se encontra abaixo do limiar de custo-efetividade definido no Brasil (R\$ 40.000,00 por QALY) caracterizando a estratégia como custo-efetiva. A análise determinística demonstrou que os parâmetros que mais impactaram o modelo foram o valor de utilidade dos indivíduos no estado de resposta, o custo da eletroconvulsoterapia e a probabilidade de eficácia da eletroconvulsoterapia. A análise probabilística demonstrou que 94,3% das simulações realizadas estão abaixo do limiar. **Conclusões:** A ECT associada a medicamentos antidepressivos demonstrou ser uma estratégia custo-efetiva em comparação a terapia com medicamentos antidepressivos em pacientes com depressão resistente sob a perspectiva de uma operadora de saúde de autogestão.

Palavras-chave: eletroconvulsoterapia, depressão, custo-efetividade.

ABSTRACT

Background: Depression is the global leading cause of disability. It is estimated a prevalence of 3.8% in the world population and is more frequent in women (4.5%) than in men (3%). Several therapeutic modalities are effective in the treatment of depressive disorder, including electroconvulsive therapy. The lack of response to two or more antidepressant drugs characterizes treatment resistance. Although electroconvulsive therapy has well-defined indications in depressive disorders, it has not yet been incorporated into the list of mandatory coverage of medical procedures by the National Supplementary Health Agency. **Objectives:** To perform a cost-effectiveness analysis of electroconvulsive therapy associated with antidepressant medications compared to conventional antidepressant treatment in adult patients with resistant depressive disorder. **Methods:** A Markov model with a 6-week cycle was performed to estimate the incremental cost-effectiveness ratio of the electroconvulsive therapy intervention associated with antidepressant medications compared to the conventional therapy strategy with antidepressant medications, from the perspective of a self-management healthcare provider and with a time horizon of one year. QALY was the measure of effectiveness. Deterministic and probabilistic sensitivity analyzes were performed. **Results:** The cost-effectiveness analysis of the model demonstrated an incremental cost-effectiveness ratio of BRL 2,460.25 per QALY in the electroconvulsive therapy strategy. The value is below the cost-effectiveness threshold defined in Brazil (BRL 40,000.00 per QALY), showing that the strategy is cost-effective. The deterministic analysis demonstrated that the parameters that most affected the incremental cost-effectiveness ratio value were the utility of individuals in the response state, the cost of electroconvulsive therapy and the probability of effectiveness of electroconvulsive therapy strategy. The probabilistic analysis showed that 94.3% of the simulations performed are below the threshold. **Conclusions:** Electroconvulsive therapy associated with antidepressant medications proved to be a cost-effective strategy compared to antidepressant medication therapy in patients with resistant depression from the perspective of a self-managed healthcare provider.

Keywords: electroconvulsive therapy, depression, cost-effectiveness.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1	Quadro 1 – Critérios diagnósticos DSM-5 do transtorno depressivo maior.....	17
2	Quadro 2 – Indicações de ECT no tratamento da depressão	22
3	Quadro 3 – Estratégias de busca por base de dados.....	29
3	Figura 1 – Evolução da ECT no âmbito da Saúde Suplementar.....	24
4	Figura 2 – Modelo de Markov utilizado para a análise de custo-efetividade da ECT em comparação com a terapia com medicamentos antidepressivos na depressão resistente.....	31
5	Figura 3 – Fluxograma de seleção de artigos	36
6	Figura 4 – Resultado do Gráfico de Tornado. Análise determinística	41
7	Figura 5 – Resultado do Diagrama de Dispersão. Análise Probabilística.....	42

LISTA DE TABELAS

1 Tabela 1 – Probabilidades de cada parâmetro do modelo com suas variações e fonte	37
2 Tabela 2 – Dados de custo esquema/medicamento antidepressivo	38
3 Tabela 3 – Dados utilizados no custo de uma sessão de ECT	39
4 Tabela 4 – Dados de custo-efetividade da ECT versus Terapia com medicamentos antidepressivos	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Avaliação de Custo-Efetividade
ADT	Antidepressivos Tricíclicos
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CFM	Conselho Federal de Medicina
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DSM-5	5ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ECT	Eletroconvulsoterapia
EEG	Eletroencefalograma
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IMAO	Inibidores da Monoaminoxidase
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
ISRSN	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina
MS	Ministério da Saúde
PF	Preço de Fabrica
PIB	Produto Interno Bruto
QALY	<i>Quality-Adjusted Life-Years</i>
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
SED	Simulação de Eventos Discretos
SIGEM	Sistema de Informação e Gerenciamento de Equipamentos e Materiais
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
TISS	Troca de Informações da Saúde Suplementar
YLDs	<i>Years With Disability</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DEPRESSÃO	15
1.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS	16
2. HISTÓRICO E CARACTERÍSTICAS DA ELETROCONVULSOTERAPIA	21
2.1 A ELETROCONVULSOTERAPIA NO BRASIL	23
3. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	25
4. OBJETIVOS	27
5. MÉTODOS	28
5.1 REVISÃO DA LITERATURA	28
5.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	29
5.2 MODELO PROPOSTO	30
5.3 DADOS DE CUSTO E EFETIVIDADE	32
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
5.5 ASPECTOS ÉTICOS	35
6. RESULTADOS	36
6.1 REVISÃO DA LITERATURA	36
6.2 DADOS DO MODELO	37
6.3 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	40
7. DISCUSSÃO	43
8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	46

9. CONCLUSÃO

47

REFERÊNCIAS

48

1. INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DEPRESSÃO

Os agravos mentais são cada vez mais reconhecidos como uma prioridade global de saúde e, devido ao seu impacto econômico, são considerados prioritários no desenvolvimento mundial. Nesse cenário, esta condição está se mostrando um desafio particularmente complexo: apesar de sua crescente visibilidade na comunidade de saúde, o estigma, as práticas ultrapassadas e a fragmentação organizacional afetam a capacidade de analisar e alocar os recursos de forma adequada considerando as melhores evidências de efetividade e relação custo-efetividade (1).

A depressão é a principal causa individual de incapacidade global, sendo responsável por 7,5% dos anos vividos com incapacidade (YLDs – do inglês *Years lived with disability*). Além disso, contribui com aproximadamente 800.000 suicídios por ano (2).

Estima-se uma prevalência de 3,8% na população mundial, sendo mais comum em mulheres (4,5%) do que em homens (3%). As taxas de prevalência variam de acordo com a idade, com máximo em torno de 7% para mulheres entre 50-69 anos; e em torno de 4,6% para homens na mesma faixa etária (3). No Brasil, a prevalência de depressão é de 4,29% conforme dados do Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde de 2019, com destaque na prevalência em mulheres (5,5%) (4).

Dados obtidos em 2020 evidenciaram um aumento significativo dos transtornos depressivos devido a pandemia de COVID-19. Antes da pandemia, a prevalência global do transtorno depressivo maior era estimada em 2.470,5 casos por 100.000 habitantes, equivalente a 193 milhões de pessoas. Durante a pandemia, a estimativa foi de 3.152,9 casos por 100.000 habitantes, equivalente a aproximadamente 246 milhões de pessoas. O surgimento da pandemia de COVID-19 levantou muitas questões em torno das consequências diretas da pandemia na saúde mental da população e dos seus efeitos psicológicos, econômicos e sociais a longo prazo. Restrições sociais, bloqueios, fechamentos de escolas e empresas e a perda de meios de subsistência têm o potencial para afetar substancialmente a saúde mental da população. Estudos mais recentes são necessários para avaliar a duração desse impacto (5).

Os transtornos depressivos graves são considerados a quinta condição de saúde humana mais incapacitante, após esquizofrenia aguda, lesão medular cervical não tratada, esclerose múltipla grave e dependência grave de heroína. Mesmo distúrbios depressivos leves e distímia são considerados altamente incapacitantes, no mesmo nível de, por exemplo, anemia grave ou asma não controlada (2).

Considerando seu potencial de incapacidade, a depressão é uma das principais condições de saúde que, além das consequências individuais, está associada a um impacto econômico significativo para empregadores. No local de trabalho, a depressão pode influenciar a produtividade através do aumento do absenteísmo e do presenteísmo (6).

No âmbito da Saúde Suplementar no Brasil, o acesso aos serviços de saúde é facilitado em relação à saúde pública, no entanto não há uma integração entre os diferentes tipos de atenção à saúde e profissionais tornando o cuidado fragmentado. Segundo dados da Agência Nacional de Saúde (ANS), em março de 2023 haviam 50.494.414 usuários de planos de saúde médicos no Brasil, sendo aproximadamente 70% planos com tipo de contratação empresarial, ou seja, planos contratados por empresas para seus empregados (7). Este dado demonstra a preocupação em oferecer um cuidado de qualidade que impacte na redução do absenteísmo.

1.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

Na prática clínica e na pesquisa, os transtornos depressivos são frequentemente diagnosticados pelos critérios definidos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) elaborado pela Associação Americana de Psiquiatria. Na quinta edição do Manual (DSM-5), os transtornos depressivos incluem: transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior), transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado. A característica comum desses transtornos é a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam

significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. O que difere entre eles são os aspectos de duração, momento ou etiologia presumida (8).

O transtorno depressivo maior representa a condição clássica desse grupo de transtornos e é a condição que será considerada no objeto desse estudo. Ele é caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração (embora a maioria dos episódios dure um tempo consideravelmente maior), envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, e remissões interepisódicas (Quadro 1). O diagnóstico baseado em um único episódio é possível, embora o transtorno seja recorrente na maioria dos casos. O código diagnóstico para transtorno depressivo maior está baseado em se este é um episódio único ou recorrente, gravidade atual (grau de comprometimento funcional), presença de características psicóticas e estado de remissão (8).

Quadro 1 - Critérios diagnósticos DSM-5 do transtorno depressivo maior

- | |
|---|
| <p>1. \geq 5 sintomas presentes durante 2 semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é item 1 ou item 2. *</p> <p>1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo ou por observação feita por outras pessoas. Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.</p> <p>2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicada por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).</p> <p>3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta, ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias. Em crianças, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado. **</p> <p>4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias. **</p> <p>5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).</p> <p>6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.</p> <p>7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).</p> <p>8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).</p> <p>9. Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.</p> |
|---|

B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.*
D. A ocorrência do episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado.
E. Nunca houve um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco. ***
* Os Critérios A-C representam um episódio depressivo maior. ** Respostas a uma perda significativa podem incluir os sentimentos de tristeza intensos, ruminação acerca da perda, insônia, falta de apetite e perda de peso observados no Critério A, que podem se assemelhar a um episódio depressivo. Embora tais sintomas possam ser entendidos ou considerados apropriados à perda, a presença de um episódio depressivo maior, além da resposta normal a uma perda significativa, também deve ser cuidadosamente considerada. Essa decisão requer inevitavelmente o exercício do julgamento clínico baseado na história do indivíduo e nas normas culturais para a expressão de sofrimento no contexto de uma perda. *** Essa exclusão não se aplica se todos os episódios do tipo maníaco ou do tipo hipomaníaco são induzidos por substância ou são atribuíveis aos efeitos psicológicos de outra condição médica.

Fonte: DSM-5(8)

Diversas modalidades terapêuticas possuem evidências de eficácia no tratamento do transtorno depressivo maior. As principais são: intervenções comportamentais / estratégias de autocuidado (exemplos: dieta, atividade física, interrupção do tabagismo ou consumo de álcool e meditação), psicoterapia, medicamentos antidepressivos, outras farmacoterapias, tais como antipsicóticos e hormônio tireoidiano, e a eletroconvulsoterapia (ECT) (9).

A escolha do tratamento é usualmente norteada pela gravidade da doença, sendo a psicoterapia, associada ou não ao uso de medicamentos antidepressivos, mais indicada nos casos leves a moderados (10). Para casos graves ou resistentes deve-se considerar outras intervenções, tais como: hospitalização, uso de tranquilizantes e a ECT (11) . Para avaliação de gravidades dos sintomas nos estudos clínicos, usualmente são utilizadas escalas de depressão, como a Escala de Hamilton (HAM), Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS) ou Beck. No entanto, na prática clínica ainda não há uma utilização sistemática de escalas padronizadas tornando mais complexa a decisão do manejo clínico do paciente com depressão (12,13).

O objetivo do tratamento da depressão é atingir três estados inter-relacionados: recuperação, remissão ou resposta. A remissão da depressão é conceituada como um retorno a um estado de funcionalidade normal e sintomas mínimos. A recuperação é definida como dois meses de remissão e está intimamente associada à melhora da funcionalidade do indivíduo e da qualidade de vida sendo, portanto, considerada o objetivo final do tratamento. A resposta é definida objetivamente como uma redução nos sintomas de 50% da linha de base. No entanto, os próprios pacientes podem considerar a redução dos sintomas menos importantes do que melhorias em alguns aspectos como otimismo e autoconfiança.

A persistência de sintomas está associada ao aumento do risco de recaída, diminuição da probabilidade de recuperação ao longo do tempo e aumento do comprometimento psicossocial e socioeconômico. Portanto, quando a recuperação total não for possível, deve-se buscar a redução dos sintomas, seja em intensidade ou frequência (10).

A escolha do medicamento antidepressivo deve ser baseada na preferência do paciente, tolerabilidade e evidência prévia de eficácia para o paciente. Se a resposta à terapia de primeira linha for inadequada, deve ser considerada a mudança para um antidepressivo alternativo. Usualmente a ausência de resposta a dois ou mais antidepressivos de classes diferentes caracteriza a resistência ao tratamento (14).

Os primeiros antidepressivos utilizados no tratamento da depressão foram da classe dos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), na década de 50. Atualmente, os IMAO, como a isocarboxazida, fenelzina, selegilina e tranilcipromina, são indicados como último recurso, devido ao seu perfil de eventos adversos mais graves. A combinação de alimentos contendo grandes quantidades de tiramina (queijo ou laticínios) e determinados medicamentos (antigripais), levam a um potencial aumento da frequência cardíaca, hipertensão e sudorese (15) (16).

Em 1959, a imipramina, um antidepressivo tricíclico (ADT) foi aprovado nos Estados Unidos ampliando a abordagem terapêutica da depressão com um perfil de toxicidade mais promissor. Os ADT atualmente disponíveis, como a amitriptilina, doxepina, nortriptilina e a imipramina, geralmente são indicados a partir do terceiro esquema terapêutico. Com a introdução dos antidepressivos de nova geração a partir da década de 80, estes medicamentos caíram um pouco em desuso devido aos seus efeitos adversos (tontura, déficit de memória, ressecamento da mucosa oral, turvação

visual, hipotensão postural e sonolência), à necessidade de aumentos graduais na dose e à sua potencial letalidade no caso de superdosagem (17) (16) (10).

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) foram introduzidos no mercado no final da década de 80 e atualmente são a primeira linha de tratamento da depressão (10). Os principais medicamentos dessa classe são a fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina e vilazodona, sendo esta última aprovada para uso no Brasil em 2017. São mais seguros do que os IMAO e os ADT, pois possuem menos efeitos adversos e menor probabilidade de óbito por superdosagem. Os efeitos colaterais mais comumente associados aos ISRS são náuseas, insônia e disfunção sexual (15).

Os inibidores antagonistas da recaptação de serotonina e noradrenalina, tais como a trazodona e nefazodona, também chamados de antidepressivos atípicos, são indicados como monoterapia, ou em associação com ISRS, quando o paciente apresenta ansiedade ou insônia associada a depressão devido ao seu efeito sedativo potente (17) (14).

A bupropiona, também considerada um antidepressivo atípico, é um inibidor da recaptação da noradrenalina e dopamina. Possui perfil de tolerabilidade satisfatório, sendo os três eventos adversos mais frequentes o ressecamento da mucosa oral, náusea e insônia (17) (10) (14).

Na década de 90 surgiram os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRSN), representados pela duloxetina, venlafaxina e desvenlafaxina. Possuem perfil de toxicidade e tolerabilidade semelhante ao dos ISRS (16) (14).

A mirtazapina, um antidepressivo atípico, da classe dos antidepressivos tetracíclicos, atua na serotonina e noradrenalina em um mecanismo diferente da recaptação ou inibição enzimática. Seu perfil de toxicidade é semelhante aos ISRS, porém possui efeito anti-histamínico que pode causar sonolência e ganho de peso (17) (14).

A vortioxetina, atua em diversos receptores da serotonina sendo também considerada um antidepressivo atípico. Sua eficácia e tolerabilidade são comparáveis aos outros antidepressivos da nova geração (11).

A agomelatina, é um agonista potente dos receptores da melatonina e antagonista dos receptores da serotonina-2C. Possui tolerabilidade e eficácia comparável e auxilia na normalização do ciclo do sono, porém possui risco aumentado (1–3%) de aumento de transaminases.

Alguns estudos mostram que combinações de antidepressivos com outras classes de medicamentos, como os antipsicóticos, são melhores do que a combinação de diferentes antidepressivos isolados. O lítio é o antipsicótico mais utilizado em combinação com os medicamentos antidepressivos no tratamento do transtorno depressivo resistente (14).

2. HISTÓRICO E CARACTERÍSTICAS DA ELETROCONVULSOTERAPIA

A prática de provocar convulsões com vistas à melhora de sintomas psiquiátricos teve sua origem no pensamento de Meduna (1933). Esse autor, ao perceber que era incomum ocorrer crises convulsivas em pacientes esquizofrênicos, ou seja, uma rara sobreposição entre psicoses e convulsões, lançou a hipótese de que a epilepsia seria capaz de antagonizar a esquizofrenia, e sugeriu um antagonismo biológico entre as convulsões da epilepsia e os delírios psicóticos. Em 1938, o método de ECT começou a ser utilizado, porém, embora essa prática tenha sido amplamente utilizada desde sua origem, nas décadas de 60 e 70, sua popularidade diminuiu bastante devido ao advento e a utilização de neurolépticos mais efetivos e a crescente movimentação antagônica a ECT em função do uso indevido e punitivo da técnica (18).

Na década de 80, a ECT voltou a ganhar destaque impulsionada pelos relatos de pacientes resistentes à farmacoterapia. Nesse ínterim, mudanças técnicas, como o uso da anestesia durante o procedimento, haviam aprimorado a segurança e a eficácia da ECT, ampliando sua utilização para além dos quadros psicóticos (18).

O Conselho Federal de Medicina (CFM) na resolução 1640/2002 resolve que a ECT é um método terapêutico eficaz, seguro, internacionalmente reconhecido e aceito e estabelece as condições de realização do exame, tais como: a obtenção do consentimento informado, a obrigatoriedade da anestesia, os tipos de aparelho (máquinas de corrente de pulsos breves e com dispositivo de ajuste da corrente) e o local apropriado (ambiente hospitalar). Adicionalmente, cita que a terapia possui indicações precisas e específicas, não se tratando, por conseguinte, de terapêutica de exceção (19) (Quadro 2).

Quadro 2 – Indicações de ECT no tratamento da depressão

- Tratamento agudo da depressão grave com risco de vida quando é necessária uma resposta rápida ou quando outros tratamentos falharam (20);
- Depressão associada a sintomas psicóticos ou catatonia (21)
- Depressão moderada resistente a pelo menos 2 classes de medicamentos antidepressivos e psicoterapia (20).
- Gestantes (21).
- Na manutenção do tratamento, subsequente a remissão após a ECT inicial, se os medicamentos ou a psicoterapia não mantiverem efetivamente a remissão (21).

Fonte: Resolução 1640/2002 CFM

A eficácia da ECT em tratar sintomas depressivos está estabelecida por meio de inúmeros estudos desenvolvidos durante as últimas décadas, inclusive com análise de impacto na qualidade de vida (22). Estudos comparativos demonstram que 50% a 60% dos pacientes alcançam rápida remissão da depressão após um curso de eletroconvulsoterapia em comparação com 10% a 40% com farmacoterapia / psicoterapia (23).

A ECT é um procedimento que consiste na indução de crises convulsivas por meio da passagem de uma corrente elétrica pelo cérebro para fins terapêuticos. Usualmente, são realizadas 6 a 12 sessões a cada 2 a 3 dias na terapia inicial com ECT. Após essa resposta inicial, a manutenção do tratamento é realizada com a terapia com medicamentos antidepressivos, porém em casos mais complexos a manutenção pode ser realizada com ECT por meio de uma sessão por mês. Durante o procedimento, deve ser realizado monitoramento contínuo da pressão arterial, saturação de oxigênio, atividade cerebral por meio de eletroencefalograma (EEG), e cardíaca (traçado eletrocardiográfico).

Em relação a colocação de eletrodos para a passagem da corrente elétrica, a técnica bitemporal parece mais eficaz em comparação à unilateral, porém está associada à maior perda de memória retrógrada do que a ECT unilateral direita.

A ECT não tem contraindicações absolutas e pode ser usada com segurança em gestantes, idosos e pacientes com marcapassos cardíacos ou desfibriladores implantáveis, estimuladores cerebrais profundos e estimuladores de nervos vagais. Recomenda-se a identificação de comorbidades que podem exigir modificações na técnica da ECT, como condições cardíacas, hipertensão ou lesões do sistema nervoso

central. Contraindicações relativas incluem doença cardíaca instável ou lesão intracerebral.

No geral a ECT é considerada segura e bem tolerada. Os efeitos adversos mais comuns são pequenos e transitórios e incluem: alterações transitórias e assintomáticas na pressão sanguínea, cefaleia, vômitos e náuseas (geralmente da anestesia), amnésia retrógrada (dos últimos 6 meses) com recuperação parcial ao longo do tempo (21).

A ECT pode causar comprometimento da memória a curto ou longo prazo para eventos passados (amnésia retrógrada) e eventos atuais (amnésia anterógrada). Como esse tipo de comprometimento cognitivo é uma característica de muitos problemas de saúde mental, pode ser difícil diferenciar os efeitos da ECT daqueles associados à própria condição.

A administração da ECT afeta o sistema nervoso central e causa alterações na dinâmica cardiovascular, o que determina a necessidade de cautela especial naqueles indivíduos que apresentam maior risco de um evento cardiovascular. Existem também outras complicações potenciais imediatas, como status epilético, laringoespasma e paralisia do nervo periférico, que no geral têm uma incidência estimada de 1 por 1300 a 1400 tratamentos. É relatado que a mortalidade associada à ECT é rara e não excede a associada à administração de anestésico geral para pequenas cirurgias (20).

2.1 A ELETROCONVULSOTERAPIA NO BRASIL

A ECT é a terapia mais eficaz para o tratamento da depressão resistente, mas requer sessões sob anestesia geral e monitoramento cardiovascular e cerebral (24), o que acarreta em aumento dos custos num primeiro momento, mas a ECT reduz a internações psiquiátricas, risco de suicídio a longo prazo e mortalidade por todas as causas. Por conta dos efeitos colaterais cognitivos e do estigma associado à ECT, ainda há bastante resistência ao seu uso por parte dos pacientes (25). A reforma psiquiátrica brasileira discute sua utilização na prática clínica considerando que sua indicação é baseada na concepção de um sujeito essencialmente orgânico, sem dimensão subjetiva e social (18).

Em 2019, o Ministério da Saúde (MS) publicou uma nota técnica (Nº11/2019), que dispõe sobre a Política Nacional de Saúde, descrevendo a necessidade de

oferecer a eletroconvulsoterapia como um tratamento efetivo aos pacientes com transtornos mentais graves refratários a outras abordagens terapêuticas. Também informa que o aparelho passou a compor a lista do Sistema de Informação e Gerenciamento de Equipamentos e Materiais (SIGEM) do Fundo Nacional de Saúde. Desse modo, o Ministério da Saúde passa a financiar a compra desse tipo de equipamento para esta população específica (26).

No âmbito da saúde suplementar, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) não incorporou a ECT, considerando que este procedimento requer debate amplo no contexto da Política Nacional de Saúde Mental (27). Apesar disso, o procedimento consta na Tabela da Terminologia Unificada da Saúde Suplementar (TUSS) sob o código 20104170 – sessão de eletroconvulsoterapia (em sala com oxímetro de pulso, monitor de eletrocardiograma (ECG) e eletroencefalograma (EEG)). De acordo com os dados publicados no Painel D-TISS, painel disponibilizado pela ANS para consultar dados recebidos por meio do Padrão de Troca de Informações da Saúde Suplementar (TISS), as ECT representaram um custo de aproximadamente R\$ 16 milhões entre 2015 e 2021 (período disponível para consulta no site), com o custo médio da sessão de R\$ 329,51 em 2021. O ano de 2020 foi impactado pela pandemia, resultando numa diminuição da realização de procedimentos (Figura 1) e, conseqüentemente, nos gastos (R\$ 2,54 milhões) em relação a 2019 e 2021.

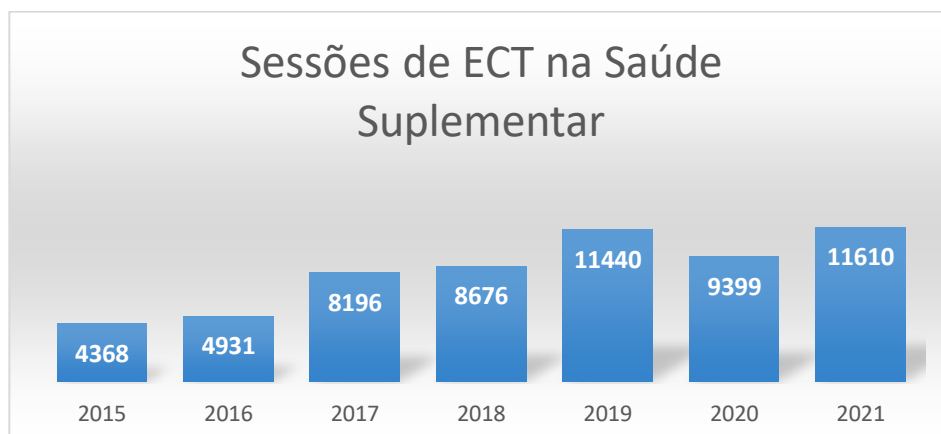


Figura 1 - Evolução dos procedimentos da Eletroconvulsoterapia no âmbito da Saúde Suplementar.

Fonte dos dados: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/d-tiss-painel-dos-dados-do-tiss>

3. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

As avaliações econômicas em saúde são definidas como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas de ação propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, positivas e negativas. Essas análises comparativas ponderam os custos dos recursos aplicados e das consequências obtidas em termos de saúde, ajudando nas decisões sobre a priorização de intervenções e a alocação de recursos (28).

O estudo de custo-efetividade é um tipo de avaliação econômica completa, onde as consequências em saúde são aferidas em uma unidade natural de benefício clínico, como por exemplo, anos de vida salvos, número de eventos evitados, número de mmHg reduzidos na pressão arterial. No tocante aos desfechos escolhidos, a preferência é por anos de vida, mais especificamente os com ajuste para qualidade (QALY do inglês *quality-adjusted life-years*). Em algumas situações, podem ser aceitos modelos com desfechos intermediários, mas clinicamente relevantes, como por exemplo: redução de infartos do miocárdio. Porém, o mais desejável é que o modelo realize predição do impacto de tais desfechos em sobrevida e utilize a mesma como principal resultado clínico (28).

No contexto do estudo de custo-efetividade, o modelo econômico é a ferramenta analítica onde, após ser criado o cenário da doença em avaliação, é possível comparar diferentes estratégias em saúde, de forma a definir seus resultados e custos. O primeiro passo na concepção do modelo é definir o seu tipo, sendo os mais comuns: árvores de decisão, modelos de estados transicionais (também chamados de modelos de Markov) e simulações de eventos discretos (SED). As árvores de decisão são adequadas apenas para situações com horizonte temporal curto. Os modelos de Markov são interessantes para horizontes de tempo maiores e quando as probabilidades no modelo variam ao longo do tempo. A SED é útil quando se deseja representar sujeitos de forma individual, especialmente quando existe interação entre eles ou quando há escassez de recursos que são utilizados, quando interações entre grupos têm impacto nos resultados, como no caso de vacinações (28)

As avaliações econômicas da ECT são escassas. Um estudo publicado pelo Reino Unido em 2005, considerando somente pacientes com depressão grave hospitalizados, foi a primeira publicação de custo-efetividade comparando a ECT com

a terapia antidepressiva e seus resultados sugerem a ECT como a estratégia preferencial na segunda linha de tratamento em uma população que utilizou imipramina e lítio como terapia de manutenção após um ciclo inicial de ECT (29).

Numa análise de custo-efetividade de 2018, a ECT foi custo-efetiva após a falha da 2ª linha de tratamento farmacológico. Mesmo que usada mais tarde no tratamento da depressão, a ECT ainda seria custo-efetiva, pois pacientes na 3ª linha de tratamento farmacológico apresentam baixo índice de resposta e têm maior probabilidade de recaída (30).

Outras duas análises econômicas da ECT foram realizadas no Canadá, porém a ECT foi o comparador para outra tecnologia (estimulação magnética transcraniana repetitiva), sendo essa última mais custo-efetiva na perspectiva da sociedade (25,31).

4. OBJETIVOS

Realizar uma análise de custo-efetividade (ACE) da eletroconvulsoterapia, associada ao tratamento com antidepressivos, em comparação ao tratamento convencional com antidepressivos em pacientes adultos, com transtorno depressivo resistente, não psicótico, em ambiente ambulatorial, sob a perspectiva de uma operadora de saúde no âmbito da saúde Suplementar.

5. MÉTODOS

5.1 REVISÃO DA LITERATURA

Para revisão da literatura e seleção dos artigos, a pergunta de pesquisa foi formulada a partir do acrônimo PICO, conforme abaixo:

População: pacientes adultos com transtorno depressivo resistente, ou seja, com falha prévia de pelo menos duas terapias com antidepressivos;

Intervenção: eletroconvulsoterapia;

Comparador: terapia com antidepressivos;

Desfecho (Outcome): remissão, resposta e QALY (anos de vida ajustados pela qualidade).

Para o levantamento da literatura científica, foi realizada a busca nas bases de referências bibliográficas MEDLINE (via PubMed), LILACS (via Biblioteca Virtual de Saúde) e Biblioteca Cochrane (via Biblioteca Virtual de Saúde) em 25/01/2023, visando localizar ensaios clínicos randomizados controlados e revisões sistemáticas de modo a preencher os parâmetros do modelo. Buscas complementares foram conduzidas a partir de referências citadas nos artigos encontrados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Foram incluídos artigos em inglês, espanhol e português.

As referências selecionadas foram incluídas em uma biblioteca única na ferramenta eletrônica Mendeley.

A estratégia de busca foi realizada em 3 bases de dados de publicações científicas com o objetivo de recuperar o maior número de artigos sobre o tema. O Quadro 3 descreve as estratégias utilizadas.

Quadro 3 – Estratégia de busca por base de dados

BASE MEDLINE VIA PUBMED	("electroconvulsive therapy"[MeSH Terms] OR ("electroconvulsive"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "electroconvulsive therapy"[All Fields]) AND ("depressive disorder"[MeSH Terms] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "depressive disorder"[All Fields] OR "depression"[All Fields] OR "depression"[MeSH Terms]) AND "humans"[MeSH Terms]
BASE LILACS	<ul style="list-style-type: none"> ✓ electroconvulsive therapy [Descritor de assunto] and depression [Descritor de assunto]; ✓ electroconvulsive therapy [Palavras] and depression [Palavras]; ✓ eletroconvulsoterapia [Descritor de assunto] and depressão [Descritor de assunto]; ✓ eletroconvulsoterapia [Palavras] and depressão [Palavras].
BIBLIOTECA COCHRANE	"electroconvulsive therapy" in All Text AND depression in All Text - (Word variations have been searched)

5.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para fins desta análise foram considerados ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando 2 tipos de intervenção:

- ECT associada ao uso de antidepressivos, visto que usualmente a ECT é uma terapia complementar ao tratamento convencional com medicamentos antidepressivos;
- Terapia medicamentosa convencional com antidepressivos (combinados ou monoterapia).

Foram incluídos estudos em português, inglês e espanhol, considerando os seguintes critérios:

- Adultos \geq 18 anos;
- População do estudo com transtorno depressivo maior resistente, ou seja, que apresentaram falha terapêutica para o episódio depressivo atual;
- Estudos com seguimento mínimo de 4 semanas.

- Estudos realizados a partir de 1980 visto que antes desse ano só existiam 2 classes de medicamentos antidepressivos, ambas com alto perfil de toxicidade e conseqüentemente pouco utilizadas atualmente.

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão na seleção dos estudos:

- Estudos em pacientes hospitalizados;
- Estudos em pacientes com psicose e depressão;
- Estudos em gestantes;
- Utilização de escalas ou questionários não validados para avaliação dos sintomas depressivos ou da qualidade de vida.

A seleção dos estudos e a extração de dados foi realizada por um único avaliador.

5.2 MODELO PROPOSTO

Um modelo de Markov foi desenvolvido para a avaliação clínica e econômica da ECT em comparação a terapia antidepressiva medicamentosa utilizada a partir da terceira linha de tratamento sob a perspectiva de uma operadora de saúde de autogestão da Saúde Suplementar considerando um horizonte temporal de 1 ano. A representação esquemática do modelo (Figura 2) considerou os seguintes estados de saúde:

1. Transtorno Depressivo Resistente: estado em que o indivíduo se encontra antes do início do tratamento, na ausência de resposta ao tratamento e após falha no tratamento, quando apresenta recorrência dos sintomas;
2. Resposta: remissão ou recuperação parcial dos sintomas (redução de pelo menos 50% dos itens de uma escala de classificação validada, por exemplo, Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton) (32). Esses 2 desfechos foram agrupados pois ambos são resultados satisfatórios para o objetivo do tratamento da depressão. Além disso, não foi encontrado um ensaio randomizado comparativo entre ECT e a terapia antidepressiva com a distinção do resultado desses desfechos;
3. Morte: desfecho que pode ser atingido tanto nos indivíduos respondedores quanto nos indivíduos com transtorno depressivo resistente.

Na representação esquemática do modelo nas setas de ligação foram inseridas as probabilidades de ocorrência de cada estado ao final de um ciclo.

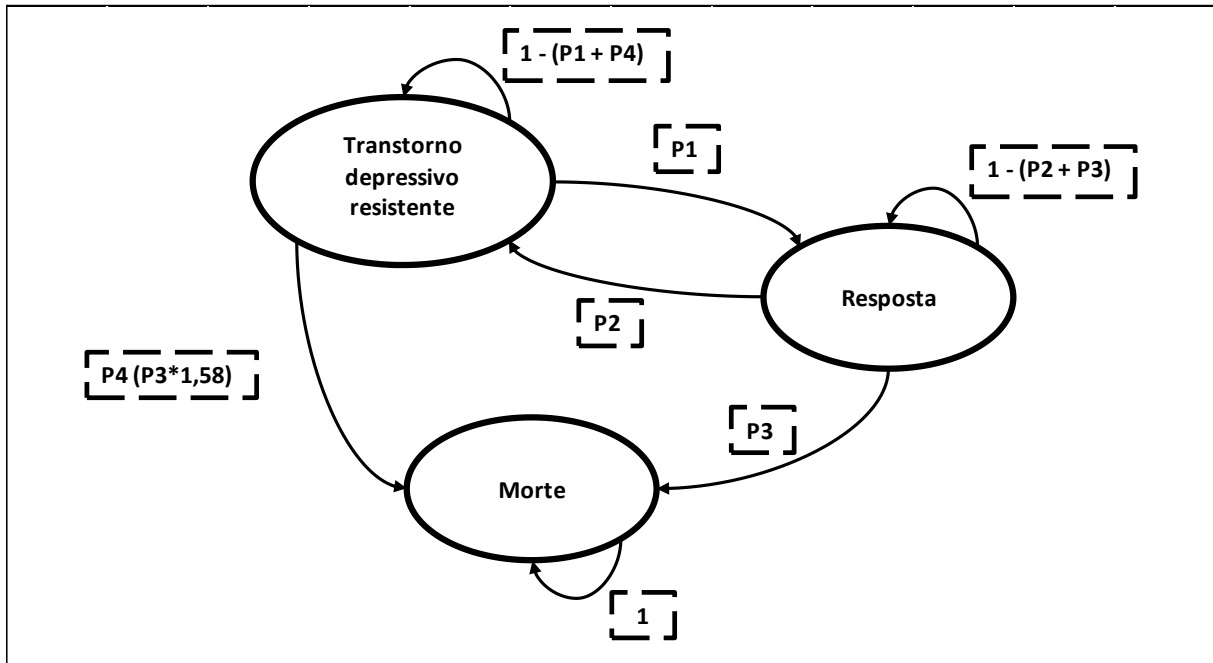


Figura 2: Modelo de Markov utilizado para a análise de custo-efetividade da ECT em comparação com a terapia com medicamentos antidepressivos na depressão resistente.

$P1$ = probabilidade de eficácia das estratégias, $P2$ = probabilidade de recorrência ou recaída do transtorno depressivo resistente após um período de resposta, $P3$ = probabilidade de morte da população que se encontra no estado de resposta e $P4$ = probabilidade de morte na população com transtorno depressivo resistente.

O ciclo do modelo foi de 6 semanas. Este período foi determinado pois é o tempo usualmente necessário para avaliação da resposta terapêutica no braço da terapia com medicamentos antidepressivos.

Para a realização do ciclo do modelo, os dados de recorrência e de mortalidade correspondentes ao período de um ano tiveram seu valor ajustado para 6 semanas pela mesma ferramenta estatística.

O dado de mortalidade dos indivíduos respondedores ($P3$) foi extraído do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) da plataforma de dados DATASUS (33) considerando a faixa etária de maior prevalência nos estudos de depressão considerados no modelo (40 a 49 anos). Adicionalmente, foi realizado um ajuste proporcional por sexo visto que a prevalência de depressão em mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos é 1,8 vezes maior do que no homem (4). Para o cálculo da

mortalidade dos indivíduos com transtorno depressivo resistente (P4) foi multiplicado o valor de P3 ao risco relativo de morte associado a transtorno depressivo maior extraído de uma metanálise (34).

5.3 DADOS DE CUSTO E EFETIVIDADE

Para a análise de custo-efetividade foi adotada a perspectiva das operadoras de saúde de autogestão na Saúde Suplementar, sendo considerados os custos diretos médicos no tratamento da depressão resistente.

Considerando tratar-se de um estudo em uma população com histórico de falhas prévias, o horizonte temporal analisado foi o equivalente a 1 ano. A cada falha terapêutica ocorrida na terapia medicamentosa, a taxa de resposta diminui drasticamente (35) e conseqüentemente novas estratégias de tratamento devem ser consideradas. Devido ao horizonte temporal curto, não foi aplicada taxa de desconto para este modelo.

A seleção dos itens, e suas respectivas quantidades, utilizados na composição de uma sessão de ECT foram extraídos a partir da base de uma operadora de autogestão que realiza liberações excepcionais do procedimento. Os itens são consistentes com a recomendação do CFM e dados da literatura (19,36,37)

- I. Honorários médicos: psiquiatra e anestesista;
- II. Medicamentos: anestésico (propofol), bloqueador neuromuscular (succinilcolina) e diluente (cloreto de sódio a 0,9%) necessários ao procedimento.
- III. Materiais descartáveis utilizados no procedimento: seringa, gaze, agulha, jelco, cateter de oxigênio, esparadrapo, dispositivo intermediário com 2 injetores e protetor bucal;
- IV. Taxas: taxa de sala, monitor multiparamétrico, oxigênio e equipamento de EEG.

Para o modelo foi considerada uma média de 9 sessões por ano com uma variação de 6 (mínimo de sessões no tratamento agudo sem indicação de manutenção) a 22 (total de sessões considerando o tratamento agudo mais manutenção).

O custo anual do ECT incluiu também o custo anual dos medicamentos antidepressivos visto que a tecnologia usualmente é complementar a terapia medicamentosa.

Em relação aos medicamentos antidepressivos, foi considerada uma média de valor considerando os esquemas de medicamentos utilizados a partir da terceira linha de tratamento do estudo STAR*D - Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (38). Para cada esquema / medicamento foram selecionadas apresentações que fossem suficientes para um mês de tratamento (1 caixa = 1 mês de terapia), exceto para o medicamento Tranilcipromina pois atualmente no Brasil as apresentações disponíveis são de 10mg com 20 comprimidos, portanto para o cálculo deste medicamento foram consideradas 3 caixas para a dose de 20mg/dia e 4,5 caixas para a dose de 30mg/dia. A partir do custo médio mensal foi calculado o custo anual.

Foram consultadas as seguintes fontes de preços de produtos e procedimentos considerando o valor base de janeiro de 2023:

- I. Honorários médicos: Painel D-TISS da ANS. Os honorários foram retirados do PAINEL D-TISS de 2021 da ANS e os valores foram atualizados para janeiro de 2023 através da calculadora do Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) disponível no endereço eletrônico <https://www.ibge.gov.br/explica/inflacao.php>.
- I. Medicamentos antidepressivos e medicamentos utilizados na ECT: Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) versão atualizada de 09/01/2023. Foi considerado o valor de Preço de Fábrica (PF) com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%. Foi utilizada a média de valor de 3 apresentações (quando disponível) de cada princípio ativo considerando a dose usualmente indicada para um indivíduo de 70kg.
- II. Materiais utilizados na sessão de ECT: Na Saúde Suplementar não existem referências públicas de valoração de materiais. Neste estudo foi utilizada a Tabela SIMPRO (guia comercial amplamente utilizado como referência de valoração de materiais na Saúde Suplementar) na sua versão mais atualizada (janeiro de 2023). Foi considerado o valor de PF com ICMS de 18%. Foi utilizada a média de valor de 3 marcas para cada tipo de material. O protetor bucal não foi encontrado na Tabela SIMPRO e sua valoração foi extraída de pesquisa realizada na internet.
- III. Taxas: Na Saúde Suplementar não existem referências públicas de valoração de taxas. Portanto, foi realizado um levantamento de um banco de dados de uma operadora de saúde de autogestão. O banco possui o valor médio de cada

taxa paga no período selecionado. Para este estudo foi selecionado o período de janeiro de 2023.

Em ambas as estratégias, a incidência de eventos adversos graves relacionada ao procedimento são raras e, portanto, os custos dessas complicações não foram incluídos na análise.

A efetividade do modelo foi medida em QALY. Os valores de utilidade foram obtidos a partir de um estudo de coorte prospectivo de pacientes com transtorno depressivo atendidos na atenção primária. Foram utilizados os valores obtidos no dia 28 de seguimento do estudo (39)

A razão de custo- efetividade incremental (RCEI) na comparação da ECT versus terapia com medicamentos antidepressivos, foi baseada na seguinte fórmula: $RCEI = (\text{Custo incremental}) / (\text{Efetividade Incremental})$. O Custo incremental corresponde ao custo médio da estratégia de tratamento ECT, associada aos medicamentos antidepressivos, menos o custo médio da estratégia de utilização dos medicamentos antidepressivos para essa tomada de decisão. A efetividade incremental segue o mesmo racional.

Para o limiar de custo-efetividade foi utilizada a definição recentemente adotada no Brasil de R\$ 40.000,00 por QALY. Esse valor poderá ser reajustado anualmente de acordo com a variação do Produto Interno Bruto (PIB) per capita brasileiro (40).

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a construção do modelo, os dados de probabilidade dos eventos clínicos obtidos na literatura, assim como os custos atribuídos para cada variável, foram inseridos e analisados no programa AMUA Software, VERSÃO 0.3.0.

Com o objetivo de minimizar possíveis imprecisões e incertezas no modelo, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada e probabilística dos dados de entrada do modelo, de acordo com os valores de variação definidos para cada parâmetro. Os resultados das análises foram demonstrados através do Gráfico de Tornado (análise determinística) e Gráfico de Dispersão (análise probabilística).

A variação dos parâmetros foi realizada considerando as definições abaixo:

- Dados de probabilidade de eficácia, recorrência, utilidade e risco de morte do transtorno depressivo resistente: intervalo de confiança;
- Dados de custo da estratégia da terapia com medicamentos antidepressivos: variação do esquema/monoterapia de menor custo e o de maior custo;
- Dados de custo da estratégia ECT: variação menor engloba o custo de 6 sessões de ECT + a terapia antidepressiva de menor custo e a variação maior engloba o custo de 22 sessões de ECT + a terapia antidepressiva de maior custo.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo não necessitou de termo de consentimento livre e esclarecido ou submissão a comitês regulatórios, haja vista que somente foram usadas em sua realização análise de dados de bases secundárias. Não há conflitos de interesses do autor e nem de seus orientadores.

6. RESULTADOS

6.1 REVISÃO DA LITERATURA

A Figura 3 mostra o processo de seleção dos artigos em suas diferentes etapas e o respectivo número de artigos recuperados em cada fase. Não foi localizado um artigo que tivesse todas as informações das probabilidades dos dois braços do modelo.

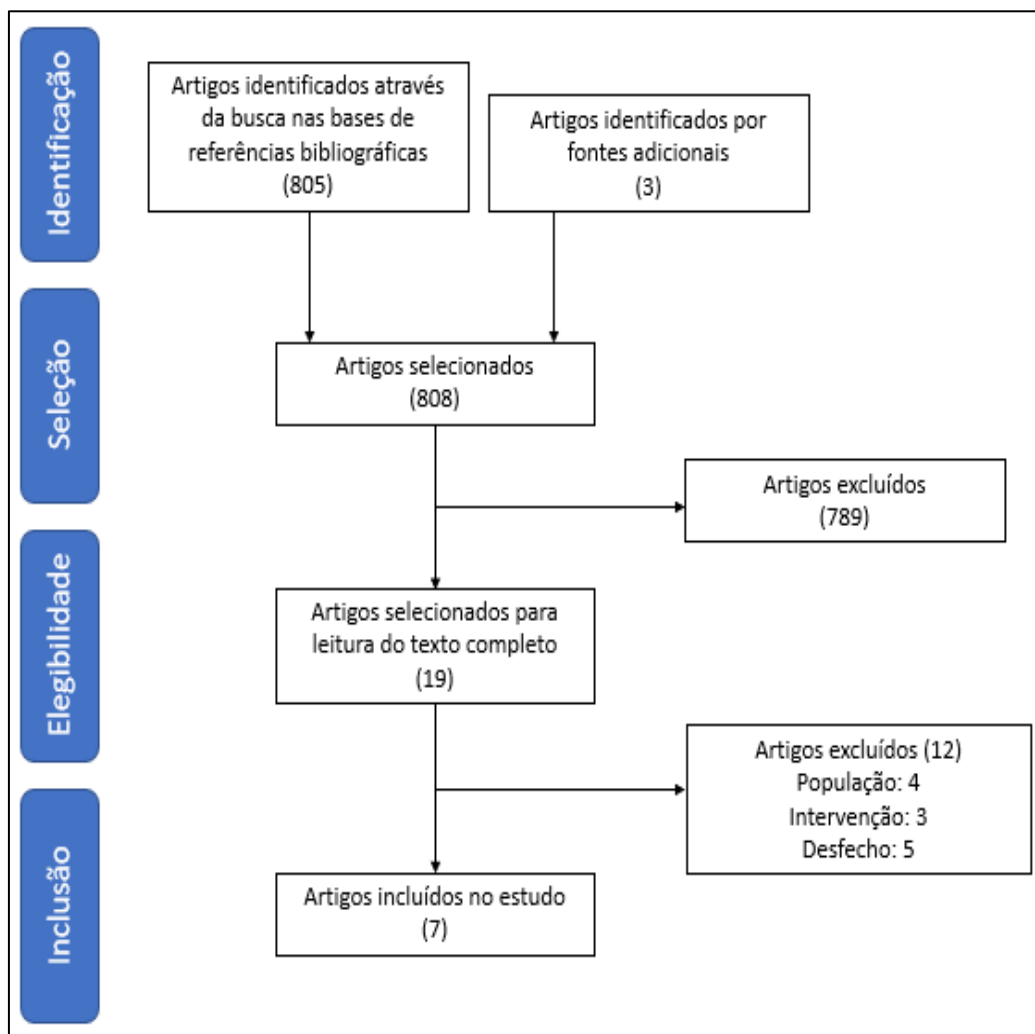


Figura 3 - Fluxograma de seleção de artigos
Fonte: adaptado do diagrama Prisma

6.2 DADOS DO MODELO

A Tabela 1 apresenta os dados de cada parâmetro do modelo assim como as variações utilizadas na análise de sensibilidade e fonte.

Tabela 1: Probabilidades de cada parâmetro do modelo com suas variações e fonte

Parâmetro	Valor	Variação	Fonte
Probabilidade de eficácia ECT (P1)	71,4%	50 a 73%	(32)
Probabilidade de eficácia da terapia com medicamento antidepressivo (P1)	27,8%	15 a 30%	(32)
Probabilidade anual de recorrência ECT (P2)	30,8%	20 a 43%	(41–43)
Probabilidade anual de recorrência antidepressivo (P2)	71,1%	68 a 88%	(35)
Mortalidade anual no estado de resposta (P3)	0,33%	NA	(4,33)
Mortalidade anual no estado de transtorno depressivo resistente (P4)	0,52%	0,49 a 0,56%	(4,33,34)
Utilidade depressão resistente	0,54	0,33 a 0,84	(39)
Utilidade resposta	0,76	0,58 a 0,94	(39)
Custo anual ECT (com antidepressivo)	R\$ 13.235,98	R\$ 9.579,22 a R\$ 29.081,94	Especificadas na tabela 5
Custo anual antidepressivo	R\$ 2.265,70	R\$ 813,36 a R\$ 3.988,24	(44)

Nota: P1 = probabilidade de eficácia das estratégias, P2 = probabilidade de recorrência ou recaída do transtorno depressivo resistente após um período de resposta, P3 = probabilidade de morte da população que se encontra no estado de resposta e P4 = probabilidade de morte na população com transtorno depressivo resistente. NA = não se aplica.

Na tabela 2 estão descritos os esquemas de medicamentos antidepressivos considerados na análise e respectivos custos.

Tabela 2: Dados de custo esquema/medicamento antidepressivo

Doses preconizadas para Depressão Resistente (STAR*D)	Custo Médio Mensal	Referência
Venlafaxina XR 150mg/dia + Mirtazapina 30mg/dia	R\$ 332,35	(44)
Lítio 900mg/dia + sertralina 50mg/dia	R\$ 139,84	(44)
Lítio 900mg/dia + Venlafaxina XR 150mg/dia	R\$ 224,22	(44)
Lítio 900mg/dia + Bupropiona SR 300mg/dia	R\$ 283,35	(44)
Lítio 900mg/dia + Citalopram 20mg/dia	R\$ 202,73	(44)
Nortriptilina 75/dia	R\$ 67,78	(44)
Mirtazapina 30mg/dia	R\$ 174,49	(44)
Mirtazapina 45mg/dia	R\$ 265,47	(44)
Tranilcipromina 20mg/dia	R\$ 79,14	(44)
Tranilcipromina 30mg/dia	R\$ 118,71	(44)

Fonte: estudo STAR*D (35)

Os custos relacionados a uma sessão de ECT estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Dados utilizados no custo de uma sessão de ECT

Taxas	Valor unitário	Quantidade	total	Referência
Taxa de sala de procedimento ambulatorial, por uso/sessão	R\$ 42,72	1	R\$ 42,72	banco de dados de uma operadora de autogestão
Taxa de monitor multiparâmetro, por uso/sessão	R\$ 138,92	1	R\$ 138,92	banco de dados de uma operadora de autogestão
Taxa de oxigênio, por minuto	R\$ 43,18	5	R\$ 215,90	banco de dados de uma operadora de autogestão
Taxa de monitor de eletroencefalograma	R\$ 88,45	1	R\$ 88,45	banco de dados de uma operadora de autogestão
Descrição material	Valor unitário	Quantidade	total	Referência
Seringa 20 ml	R\$ 0,88	2	R\$ 1,76	REVISTA SIMPRO
Seringa 10 ml	R\$ 0,29	2	R\$ 0,58	REVISTA SIMPRO
Agulha 40x12	R\$ 0,11	4	R\$ 0,44	REVISTA SIMPRO
Jelco 18	R\$ 0,51	1	R\$ 0,51	REVISTA SIMPRO
Cateter nasal tipo óculos	R\$ 1,34	1	R\$ 1,34	REVISTA SIMPRO
Gaze estéril	R\$ 0,48	2	R\$ 0,96	REVISTA SIMPRO
Esparadrapo (cm)	R\$ 0,03	10	R\$ 0,30	REVISTA SIMPRO
Dispositivo intermediário com 2 injetores	R\$ 1,17	1	R\$ 1,17	REVISTA SIMPRO
Protetor bucal MOUNTHGUARD™	R\$ 23,00	1	R\$ 23,00	Pesquisa internet em 09/01/2023
Medicamentos	Valor unitário	Quantidade	total	Referência
Propofol ampola 10mg/ml com 20ml	R\$ 31,20	1	R\$ 31,20	(44)
Succinilcolina ampola de 500mg	R\$ 34,47	1	R\$ 34,47	(44)
Cloreto de sódio a 0.9% frasco de 10ml	R\$0,66	5	R\$ 3,30	(44)
Honorários	Valor unitário	Quantidade	total	Referência
Psiquiatra	R\$ 352,98	1	R\$ 352,98	(45)
Anestesista	R\$ 280,92	1	R\$ 280,92	(45)

6.3 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

A análise de custo-efetividade do modelo demonstrou uma RCEI de R\$ 2.460,25 por QALY na estratégia de ECT. Apesar do incremento de custo ser desfavorável a tecnologia, houve um ganho significativo de QALY em relação ao comparador (Tabela 4). O valor se encontra abaixo do limiar de custo-efetividade definido no Brasil (R\$40.000,00) caracterizando a estratégia como custo-efetiva.

Tabela 4: Dados de custo-efetividade da ECT versus Terapia com medicamentos antidepressivos

Estratégia	Custo	Custo Incremental	QALY	QALY Incremental	RCEI
Medicamentos Antidepressivos	R\$ 2.135,14	0	5,56	0	-
ECT	R\$ 3.652,11	R\$ 1.156,97	6,17	0,61	R\$ 2.460,25

Foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada conforme ilustrado pelo gráfico de tornado na Figura 4, com variação dos parâmetros conforme indicada na tabela de dados do modelo (Tabelas 1). O mesmo demonstrou que os parâmetros que mais afetaram o valor de RCEI foram o valor de utilidade dos indivíduos no estado de resposta, o custo da ECT e a probabilidade de eficácia da ECT. No entanto, todos os cenários de variação de cada parâmetro foram favoráveis, visto que o maior valor de RCEI encontrado ainda está abaixo do limiar de custo-efetividade definido no Brasil.

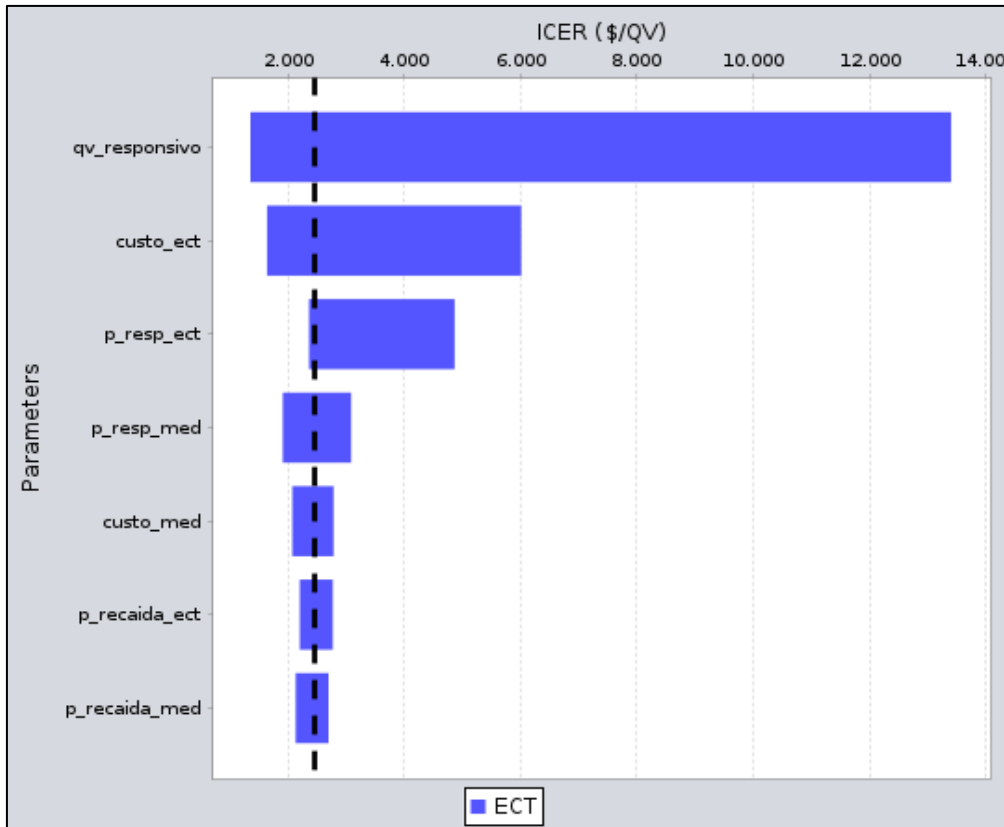


Figura 4 - Análise de sensibilidade determinística.

qv_responsivo = valor de utilidade dos indivíduos no estado de resposta, **custo_ect** = custo da estratégia da ECT, **p_resp_ect** = probabilidade de eficácia na estratégia da ECT, **custo_med** = custo na estratégia da terapia com os medicamentos antidepressivos, **p_recaida_ect** = probabilidade de recorrência ou recaída do transtorno depressivo resistente após um período de resposta na estratégia da ECT, **p_recaida_med** = probabilidade de recorrência ou recaída do transtorno depressivo resistente após um período de resposta na estratégia da terapia com os medicamentos antidepressivos.

Na figura 5, encontra-se a representação visual, Diagrama de Dispersão, da análise de sensibilidade probabilística realizada através da Simulação de Monte Carlo. Foram realizadas 1.000 simulações no modelo onde apenas 5,7% dos cenários se encontram acima do limiar de custo-efetividade e 94,3% abaixo do limiar. Portanto, a incorporação da tecnologia traz uma probabilidade baixa de não ser custo-efetiva mesmo com as diversas variações combinadas dos parâmetros do modelo.

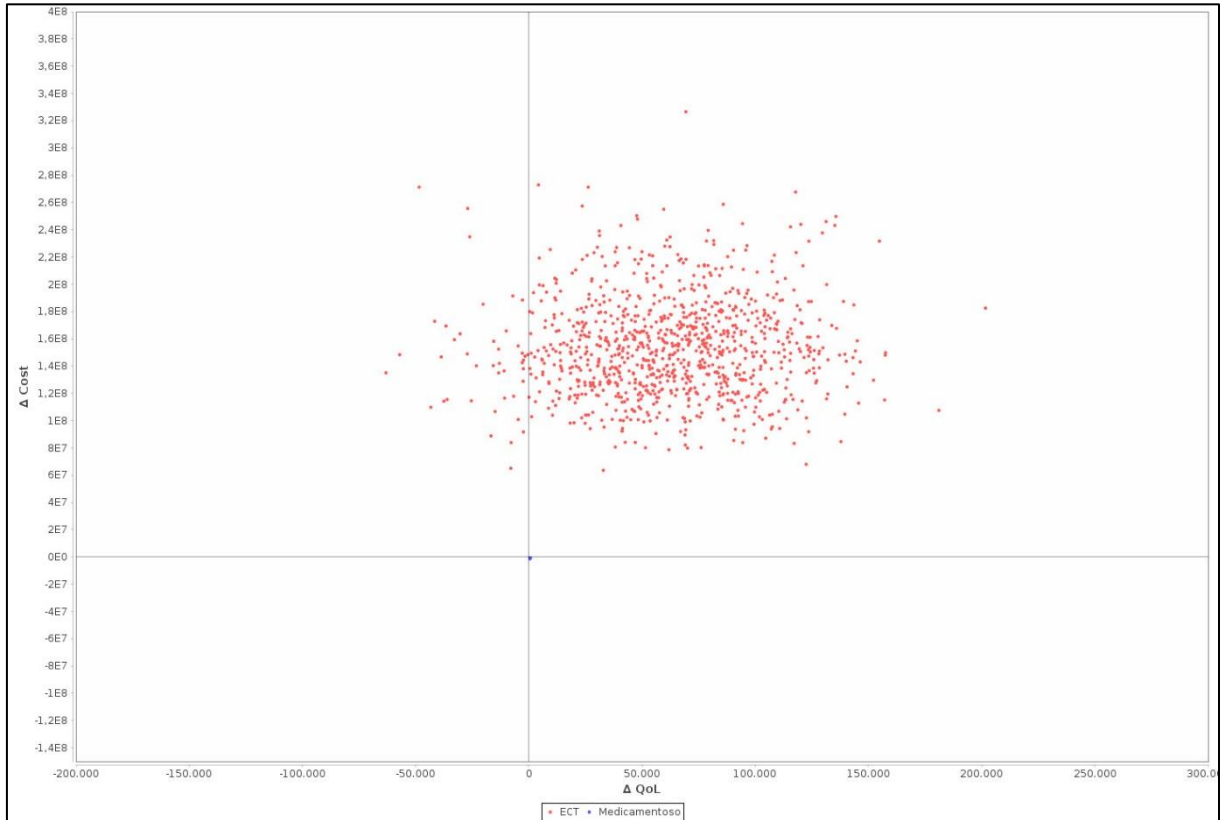


Figura 5 - Resultado do Diagrama de Dispersão. Análise de sensibilidade probabilística.

7. DISCUSSÃO

A operadora de saúde de autogestão é uma entidade sem fins lucrativos que de uma forma geral, visa oferecer um serviço de saúde de boa qualidade com o melhor custo-benefício aos colaboradores e dependentes da própria organização que a criou. Diferente de outras operadoras, usualmente oferece benefícios adicionais, tais como programa de medicamentos ambulatoriais para doenças crônicas e cobertura de procedimentos não previstos no rol da ANS.

A depressão possui uma importância significativa para este tipo de operadora pois quando associada a incapacidade incorre no absenteísmo ou presenteísmo, condições de grande preocupação para as organizações. Adicionalmente, o tratamento da depressão resistente, especialmente a partir da terceira linha de tratamento medicamentoso é desafiador, pois os resultados de eficácia vão reduzindo drasticamente à medida que as falhas ocorrem (35). Considerando que o procedimento de ECT, mesmo com eficácia comprovada, ainda não foi incorporado no rol da ANS, este ainda é um tratamento pouco oferecido na saúde suplementar para indivíduos com depressão, sendo mais considerado nos casos de risco elevado de suicídio.

Novas tecnologias como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e a administração de Escetamina também podem ser utilizadas no tratamento do transtorno depressivo resistente, mas seu uso no Brasil ainda é muito limitado. A EMT também não foi incorporada no rol da ANS e possui baixa capilaridade no Brasil. A Escetamina recebeu aprovação da ANVISA em 2020 e como sua administração é restrita a hospitais (parenteral ou intranasal), automaticamente seu uso é incorporado na cobertura dos planos de saúde. Sua utilização vem ganhando espaço na Saúde Suplementar mesmo apresentando estudos de eficácia com resultado inferior a ECT (46)

Resultados de um estudo de custo-efetividade realizado no Reino Unido em 2005, considerando somente pacientes com depressão grave hospitalizados, sugerem a ECT como a estratégia preferencial na segunda linha de tratamento em uma população que utilizou imipramina e lítio como terapia de manutenção após um ciclo inicial de ECT, porém a análise de sensibilidade demonstrou que a variação do parâmetro de utilidade impacta significativamente na relação de custo-efetividade

entre as estratégias sugerindo que são necessários novos estudos para obtenção de utilidade na população com depressão para a redução da incerteza no cenário dos estudos de custo-efetividade. O limiar de custo-efetividade considerado no estudo foi £30.000/QALY. Como limitações deste estudo é possível citar a extrema complexidade do modelo utilizado (árvore de decisão) com consequente utilização de diversos pressupostos para facilitar de obtenção dos dados do modelo, como por exemplo foi considerada apenas a monoterapia na estratégia de terapia antidepressiva, a mesma probabilidade de eficácia foi utilizada na primeira e segunda linha de terapia medicamentosa e a premissa que a psicoterapia por 8 semanas teria um incremento moderado na resposta do paciente (47)

Outro estudo de custo-efetividade mais recente, publicado nos Estados Unidos em 2018, comparando a ECT com a terapia com medicamentos antidepressivos, em 9 linhas sequenciais de tratamento, demonstrou que o procedimento é custo-efetivo com uma RCEI de USD \$ 54.000 / QALY (Limiar de custo-efetividade considerado de USD \$ 100.000 / QALY) quando realizado em indivíduos na terceira linha de tratamento da depressão. A análise de sensibilidade determinística deste estudo também demonstrou que mesmo com as variações dos parâmetros o RCEI encontrado estava abaixo do limiar de custo-efetividade definido no estudo. Porém, os parâmetros de maior impacto na variação do RCEI foram o custo da ECT, a utilidade dos indivíduos não respondedores e a probabilidade de recorrência na estratégia da terapia com antidepressivos. Limitações de maior relevância deste estudo foram: a premissa de que a terapia de manutenção da ECT estaria indicada para todos os pacientes e o levantamento dos dados de custo da ECT que foram retirados de estudos antigos, alguns com mais de uma década. Este estudo também utilizou o modelo de Markov, porém com um tempo de ciclo de 1 mês, considerando um horizonte temporal de 4 anos. Cabe ressaltar que os dados do modelo nas linhas de tratamento 5 a 9 foram repetidos questionando a real necessidade de incluí-las no estudo (30).

No presente estudo foi definida uma população com transtorno depressivo resistente (a partir da terceira linha de tratamento) sendo selecionado um estudo clínico randomizado em uma população com pelo menos 2 terapias prévias com medicamentos antidepressivos. Considerando que as opções terapêuticas se tornam escassas a partir da quarta linha de terapia, foi considerado um horizonte temporal

curto (1 ano) e um ciclo do modelo de 6 semanas, que é compatível com a indicação de troca do esquema terapêutico caso o paciente não obtenha remissão em 4 semanas ou resposta em 6 semanas (48)

Para obtenção dos dados de utilidade foi selecionado um estudo prospectivo de coorte realizado na França em 2004 em uma população com diagnóstico de um novo episódio depressivo no âmbito da atenção primária que iniciaram somente a terapia com medicamentos antidepressivos (39). Considerando que o dado de utilidade nos indivíduos que apresentaram resposta foi o parâmetro que mais resultou em variação na RCEI discute-se a importância da realização de estudos de utilidade na população brasileira com diagnóstico de depressão, assim como estudos de utilidade em pacientes que receberam a terapia com ECT.

Não foram localizados outros estudos de custo-efetividade da ECT sob a perspectiva de uma operadora de autogestão no Brasil e seu resultado permite ampliar a discussão de cobertura da ECT neste cenário onde a incapacidade possui um grande impacto nas organizações. Cabe ressaltar que segundo dados da ANS, existem 50.207.388 beneficiários de planos de saúde no Brasil e aproximadamente 4,3 milhões na modalidade de operadora de autogestão. Portanto, há que se avaliar as melhores estratégias para o tratamento da depressão resistente considerando a ECT como uma terapia custo-efetiva em uma população que pode evoluir para casos de comprometimento funcional significativo ou ideação suicida. A intervenção precoce com a ECT não somente pode trazer incremento na qualidade de vida dessa população, mas diminuir o risco de hospitalizações e óbitos relacionados a doença.

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Por tratar-se de um estudo secundário onde a obtenção de dados do modelo foi realizada a partir de diversos estudos primários e variações na qualidade dos dados (população heterogênea, estudos antigos, tamanho das amostras) podem impactar na validade externa do presente estudo. Além disso, a estrutura do modelo necessita de premissas simplificadoras, como por exemplo o agrupamento de indivíduos que atingiram o estado de resposta ou remissão e o número médio de sessões de ECT considerando apenas a fase aguda do tratamento. Contudo, a análise de sensibilidade realizada minimiza este risco ao demonstrar que os intervalos dos dados dos parâmetros e sua variação combinada não impactaram no resultado de custo-efetividade encontrado.

Outra limitação foi a não inclusão dos custos relacionados ao absenteísmo ou presenteísmo nos indivíduos com depressão, informação particularmente relevante para as operadoras de saúde de autogestão. Porém, o levantamento desses dados é desafiador, visto que somente os dados de absenteísmo dos beneficiários titulares do plano (empregados) seriam possíveis de obter da empresa concessionária do benefício de saúde.

Adicionalmente, não foi encontrado nenhum estudo no Brasil tanto de comparação entre as estratégias apresentadas quanto para a obtenção de dados de utilidade. Cabe ressaltar que o dado de utilidade não foi ajustado para a realidade brasileira.

9. CONCLUSÃO

A ECT associada a medicamentos antidepressivos demonstrou ser uma estratégia custo-efetiva em comparação a terapia com medicamentos antidepressivos em pacientes com depressão resistente sob a perspectiva de uma operadora de saúde de autogestão. Este resultado está de acordo com os principais protocolos de tratamento internacionais que sugerem a sua utilização a partir da terceira linha de tratamento. Porém, ainda é necessária uma mudança de paradigma na população médica para que o procedimento seja indicado dentro do contexto do paciente ambulatorial.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana de Saúde. The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas. Estados Unidos: PAHO; 2017.
2. Salomon JA, Haagsma JA, Davis A, de Noordhout CM, Polinder S, Havelaar AH, et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e712–23.
3. Organização Mundial de Saúde. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO. 2020.
4. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange [acesso em 25/01/2023] Estados Unidos: IHME. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>.
5. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 6 de novembro de 2021;398(10312):1700–12.
6. Evans-Lacko S, Knapp M. Global patterns of workplace productivity for people with depression: absenteeism and presenteeism costs across eight diverse countries. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1º de novembro de 2016;51(11):1525–37.
7. Agência Nacional de Saúde (Brasil). [acesso em 15/07/2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-gerais>.
8. Associação Americana de Psiquiatria. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais 5ª edição: DSM-5. Estados Unidos: APA; 2014.
9. Bentley SM, Pagalilauan GL, Simpson SA. Major Depression. *Medical Clinics of North America*. 2014;98(5):981–1005.
10. Park L, Zarate C. Depression in the primary care setting. *N Engl J Med*. [revista en Internet] 2019 [acceso 2 de febrero de 2021]; 380(6): 559-568. 2019;380(6):559–68.
11. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health Care Guideline: Adult Depression in Primary Care Guideline. *Adult Depression in Primary Care*. 2013;(March):131.
12. Wang YP, Gorenstein C. Assessment of depression in medical patients: a systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics (Sao Paulo)*. setembro de 2013;68(9):1274–87.
13. Bech P, Allerup P, Larsen ER, Csillag C, Licht RW. The Hamilton Depression Scale (HAM-D) and the Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS). A psychometric re-analysis of the European genome-based therapeutic drugs for depression study using Rasch analysis. *Psychiatry Res*. 30 de julho de 2014;217(3):226–32.

14. BMJ Best Practice. Depressão em adultos [Guideline na Internet]; 2019 [acesso em 15/3/2019]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/55>
15. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015;23(1):1–21.
16. Leppien E, Bystrak T, Doughty B. Antidepressant medications. *Side Effects of Drugs Annual*. 2020;42(9):13–21.
17. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60(SUPPL. 4):4–13.
18. Silva MLB e, Caldas MT. Revisitando a técnica de eletroconvulsoterapia no contexto da reforma psiquiátrica brasileira. *Psicologia: Ciência e Profissão*. 2008;28(2):344–61.
19. Conselho Federal de Medicina (Brasil). Resolução CFM nº 1.640 de 09 de agosto de 2002. Dispõe sobre a eletroconvulsoterapia e dá outras providências. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2002/1640>
20. Shepherd N, Parker C. Depression in adults: Recognition and management. *Clinical Pharmacist*. 2017;9(4).
21. Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(19):1939–45.
22. Antunes PB, Rosa MA, Belmonte-De-Abreu PS, Inês M, Lobato R, Fleck MP. Eletroconvulsoterapia na depressão maior: aspectos atuais Electroconvulsive therapy in major depression: current aspects. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental*. 2014;31(Supl I):3.
23. Ross EL, Zivin K, Maixner DF. Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy/psychotherapy for treatment-resistant depression in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(7):713–22.
24. Elias A, Phutane VH, Clarke S, Prudic J. Electroconvulsive therapy in the continuation and maintenance treatment of depression: Systematic review and meta-analyses. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 1º de maio de 2018;52(5):415–24.
25. Messages K. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for People With Treatment-Resistant Depression: A Health Technology Assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series*. 2021. Maio 6;21(4):1-232.
26. Ministério da Saúde. Nota Técnica 11/2019: Esclarecimentos sobre as mudanças na Política Nacional de Saúde Mental e nas Diretrizes da Política Nacional sobre Drogas. 2019;11(7718127):1–32.
27. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). Relatório da Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – 2018

- para submissão à Consulta Pública. 2017;160. Disponível em:
https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp61/relatorio-revisao_do_rol_2018.pdf
28. Ministério da Saúde (Brasil). DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica, 2ª edição. 2014. Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
 29. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverley C, Walters S. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol Assess*. março de 2005;9(9):1–156, iii–iv.
 30. Ross EL, Zivin K, Maixner DF. Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy/psychotherapy for treatment-resistant depression in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(7):713–22.
 31. Fitzgibbon KP, Plett D, Chan BCF, Hancock-Howard R, Coyte PC, Blumberger DM. Cost–Utility Analysis of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Ontario. *Canadian Journal of Psychiatry*. 1º de março de 2020;65(3):164–73.
 32. Folkerts HW, Michael N, Tölle R, Schonauer K, Mücke S, Schulze-Mönking H. Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression -- a randomized study. *Acta Psychiatr Scand*. novembro de 1997;96(5):334–42.
 33. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. Último acesso em 10/01/2023. Disponível em:
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
 34. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive Meta-Analysis of Excess Mortality in Depression in the General Community Versus Patients With Specific Illnesses.
 35. Rush A. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*. 1º de novembro de 2006;163(11):1905.
 36. Wagner KJ, Möllenberg O, Rentrop M, Werner C, Kochs EF. Guide to anaesthetic selection for electroconvulsive therapy. *CNS Drugs*. 2005;19(9):745–58.
 37. Stripp TK, Jorgensen MB, Olsen NV. Anaesthesia for electroconvulsive therapy - New tricks for old drugs: A systematic review. Vol. 30, *Acta Neuropsychiatrica*. Cambridge University Press; 2018. p. 61–9.
 38. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): Rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004;25(1):119–42.

39. Sapin C, Fantino B, Nowicki ML, Kind P. Health and Quality of Life Outcomes Usefulness of EQ-5D in Assessing Health Status in Primary Care Patients with Major Depressive Disorder [Internet]. 2004. Disponível em: <http://www.hqlo.com/content/2/1/20>
40. Ministério da Saúde CONITEC. Relatório uso de limiares de custo efetividade nas decisões em saúde. Brasil: CONITEC;2022.
41. Navarro V, Gastóbal C, Torres X, Masana G, Penadés R, Guarch J, et al. Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ect in late-life psychotic depression: A two-year randomized study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;16(6):498–505.
42. Kellner CH, Husain MM, Knapp RG, Mccall WV, Petrides G, Rudorfer M V., et al. A novel strategy for continuation ECT in geriatric depression: Phase 2 of the PRIDE study. *American Journal of Psychiatry*. 1º de novembro de 2016;173(11):1110–8.
43. Nordenskjold A, Von Knorring L, Ljung T, Carlborg A, Brus O, Engstrom I. Continuation electroconvulsive therapy with pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone for prevention of relapse of depression: A randomized controlled trial. *Journal of ECT*. junho de 2013;29(2):86–92.
44. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Consulta a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos [acesso em 15/01/2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.
45. Agência Nacional de Saúde (Brasil). Acesso a Dados e Indicadores do Setor [acesso em 20/01/2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/d-tiss-painel-dos-dados-do-tiss>.
46. Rhee TG, Shim SR, Forester BP, Nierenberg AA, McIntyre RS, Papakostas GI, et al. Efficacy and Safety of Ketamine vs Electroconvulsive Therapy Among Patients With Major Depressive Episode: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1º de dezembro de 2022;79(12):1162–72.
47. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverley C, Walters S. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: Systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2005;9(9).
48. Pio M, Fleck A, Lafer B, Sougey B, Alberto J, Porto D, et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. Vol. 25, *Rev Bras Psiquiatr*. 2003.