
INCIDENZA E CONSUMO DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI IN 5 ANNI D'UTILIZZO: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE COMPARATIVO TRA FIRENZE E BOLOGNA

*Olga Paoletti, Claudia Bartolini, Giuseppe Roberto, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana
Ippazio Cosimo Antonazzo, Giampiero Mazzaglia - Università di Milano-Bicocca
Rossella Miglio, Marco Menchetti, Elisabetta Poluzzi - Università di Bologna
Giovanni Castellini, Valdo Ricca, Università di Firenze*

DOMANDA

Tra il 2009 e il 2013 che effetto differenziale hanno avuto età e sesso della popolazione sull'incidenza d'uso e sul consumo di farmaci antidepressivi nelle aziende territoriali di Firenze e Bologna?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La depressione è un'importante causa di disabilità nella società moderna che può manifestarsi in qualsiasi momento della vita [4]. Con il termine depressione ci si riferisce ad una vasta gamma di sindromi psichiatriche il cui nucleo psicopatologico fondamentale è rappresentato dall'umore depresso, dalla bassa stima di sé, il ridotto o assente piacere per quello che abitualmente è vissuto come gratificante e dalla concezione negativa del futuro. A questi elementi nucleari si possono aggiungere in vario modo, con notevoli differenze tra i pazienti, sintomi somatici e comportamentali.

Ad oggi i farmaci d'elezione per il trattamento della depressione comprendono varie sostanze che differiscono per struttura chimica, meccanismo d'azione ed effetti farmacologici. Tra i diversi farmaci commercializzati gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRi) sono tra le molecole più utilizzate soprattutto perché responsabili di un minor numero di eventi avversi rispetto ai loro predecessori (triciclici). Tali farmaci sono ampiamente raccomandati dalle diverse linee guida come prima scelta terapeutica per i soggetti che devono iniziare un trattamento con AD [6]. Solitamente per il trattamento delle sindromi depressive si raccomandano cicli di terapia per un periodo non inferiore ai sei mesi e generalmente non superiore ai due anni. Periodi di trattamento superiori a quanto descritto sono consentiti solo se clinicamente motivati come nel caso di un evidente rischio clinico di recidiva, di persistenti e rilevanti sintomi o sindromi ansiose in comorbidità, e in soggetti affetti da depressione farmaco-resistente [6]. Questo permette di trattare dapprima la fase acuta della patologia/recidiva e poi di stabilizzare il paziente nel lungo periodo.

In letteratura è riconosciuto l'utilizzo di tali farmaci anche per il trattamento dei disturbi d'ansia, sindromi che possono essere presenti in comorbidità con i disturbi depressivi o rappresentare essi stessi il quadro clinico principale del paziente. La prevalenza di tali disturbi, tra cui disturbo di panico, agorafobia, fobia specifica e disturbo d'ansia generalizzato è pari al 7,3% nella popolazione generale [8, 2]. Queste molecole rappresentano il trattamento di prima scelta per il disturbo ossessivo-compulsivo, la cui prevalenza nella popolazione generale è pari all'1-2%, e per il disturbo da stress post-traumatico; sono frequentemente utilizzate per il trattamento della comorbidità depressiva che molto spesso è presente nei soggetti con disturbi dell'alimentazione, ed inoltre vengono largamente impiegate nel trattamento dei disturbi da sintomi somatici. È importante sottolineare come alcuni SSRI sono molto utilizzati per la gestione dello stress, tale per cui il loro impiego è spesso consigliato per quelle condizioni mediche in cui una non adeguata risposta a situazioni stressanti può rappresentare un fattore di rischio per la patologia organica di base, quali ad esempio le patologie cardiovascolari e le sindromi infiammatorie croniche dell'apparato digerente. L'impiego di tali farmaci trova il suo razionale nel fatto che, per tali condizioni mediche, una abnorme stimolazione del sistema dello stress può determinare una riacutizzazione sintomatologica clinicamente rilevante.

Infine, va sottolineato che i farmaci AD sono utilizzati anche per il trattamento di patologie diverse dai disturbi mentali, quali dolore cronico e dolore neuropatico, emicrania, incontinenza urinaria e disturbi del sonno. Per tali indicazioni, le evidenze scientifiche sono più limitate e i tempi e le modalità di utilizzo degli AD possono essere diversi e fortemente condizionati dalla gravità della patologia stessa e dalla risposta al trattamento da parte dei pazienti [7, 5, 3].

Secondo l'ultimo rapporto Osmed, gli AD rappresentano il 3,7% del consumo di farmaci nel Paese con una media di circa 42,4 dosi medie giornaliere (DDD) per 1000 abitanti die. Tra tutti gli AD, gli SSRI sono stati i farmaci più utilizzati nel 2019 (71%) con un incremento rispetto all'anno precedente di circa lo 0,9%. Dallo stesso report, si evince che il consumo di AD varia in modo considerevole tra le varie regioni italiane e che la Toscana, con 63,1 DDD per 1000 abitanti die, è la regione con il consumo più elevato se paragonato ad altre regioni, quali Emilia-Romagna (53,3 DDD), Lombardia (39,9) e Lazio (37,7), regioni che per struttura territoriale e di popolazione possono considerarsi affini (Osmed, 2020).

Negli ultimi anni in Toscana è in corso uno studio che ha come obiettivo principale quello di identificare i fattori associati al maggior uso di AD. Questa scheda rappresenta il terzo rapporto su questo studio: i due precedenti sono contenuti nei "Rapporti

farmaci in Toscana 2018 e 2019” [10, 9]. Per la realizzazione di questo studio sono stati analizzati i dati contenuti nei flussi amministrativi sanitari di due realtà simili sia territorialmente che demograficamente: l’area fiorentina e quella bolognese, rappresentate rispettivamente dal territorio della Azienda USL Toscana Centro, che comprende la città di Firenze, e dalla Azienda USL di Bologna.

La prima parte dello studio ha avuto lo scopo di valutare possibili differenze nella distribuzione dei cluster di trattamento nelle due realtà. Quindi sono stati analizzati 5 anni di trattamento suddivisi in 20 trimestri e per ognuno di essi è stata valutata la presenza di almeno una dispensazione di AD. Le traiettorie d’utilizzo così ottenute sono state poi raggruppate in 7 cluster di trattamento: 3 dei quali includevano cicli di trattamento brevi e 4 cicli di trattamento duraturi nel tempo. Questi cluster sono risultati distribuiti in maniera sostanzialmente simile tra le due aree. Le differenze più rilevanti si sono osservate nella maggior frequenza di cicli prolungati e nella minor frequenza di abbandono dopo una sola dispensazione osservate nel territorio toscano, e più accentuate tra gli utilizzatori anziani.

Con quest’ultimo gruppo di analisi siamo quindi andati ad esplorare l’incidenza d’uso e il consumo rapportati all’intera popolazione dei due territori.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

La popolazione di studio ha incluso i residenti nell’Azienda USL Toscana Centro e nell’Azienda USL di Bologna di almeno 18 anni di età nel periodo 2009-2013. La **Tabella 1** riporta la distribuzione della popolazione per genere e classe di età nell’anno centrale dello studio, il 2011. La popolazione dell’area toscana era quasi il doppio di quella dell’area emiliana: 1.456.009 residenti contro 736.086. La distribuzione per sesso era molto simile, poco più del 47,% era composta da maschi. Gli emiliani sono lievemente più giovani: il 5,9% dei toscani era ultra 85enne, contro il 4,5% degli emiliani.

Tabella 1
Popolazione in studio, dettagli del 2011

		Azienda USL Toscana Centro	AUSL di Bologna	Totale
N		1.456.009	736.086	2.192.095
Genere	Maschi	685.591 (47,1)	348.727 (47,4)	1.034.318 (47,2)
	Femmine	770.418 (52,9)	387.359 (52,6)	1.157.777 (52,8)
Classe di età	18-44	542.551 (37,3)	289.493 (39,3)	832.044 (38,0)
	45-64	476.855 (32,8)	240.468 (32,7)	717.323 (32,7)
	65-84	350.872 (24,1)	172.691 (23,5)	523.563 (23,9)
	85+	85.731 (5,9)	33.434 (4,5)	119.165 (5,4)

Nelle due aree è stata stimata l'incidenza annuale, totale e stratificata per sesso ed età, dei nuovi utilizzatori di AD nella popolazione generale. Con il termine nuovo utilizzatore si intende un soggetto che ha iniziato un ciclo di trattamento con AD nel periodo 2009-2013 e che non presentava alcuna dispensazione di questi farmaci nei 5 anni precedenti alla data di prima dispensazione osservata (data indice).

È stato inoltre calcolato il rapporto tra l'incidenza osservata nel territorio toscano e quella osservata nel territorio emiliano: un rapporto maggiore di 1 indica che l'incidenza è risultata maggiore nel territorio toscano.

L'incidenza di utilizzo dei farmaci AD nel periodo 2009-2013 è stata pari a circa il 2% nelle due aree. Il rapporto varia tra 1,05 e 1,11 (**Tabella 2**). L'analisi stratificata per sesso ha evidenziato che l'incidenza è stata marcatamente superiore nei soggetti di sesso femminile (tra il 2,1 e il 2,8%) rispetto a quelli di sesso maschile (tra 1,4 e 1,9%) in entrambi i territori. Il rapporto tra le incidenze dei due territori è risultato lievemente più elevato tra i maschi (tra 1,06 e 1,19) che tra le femmine (tra 1,00 e 1,10) (**Tabella 3**). L'analisi stratificata per fasce d'età ha evidenziato differenze ancora più marcate tra gli strati, e molto variabili tra i territori. Tra i soggetti più giovani (18-44 anni) è stata registrata un'incidenza d'uso di AD pari a circa 1,4% nell'area fiorentina e 1,0% in quella bolognese con un rapporto tra le due aree negli anni sempre pari o superiore a 1,25. Con l'aumentare dell'età, le incidenze sono risultate più alte in entrambi i territori: tra 1,5% e 1,8% nella fascia 45-63, tra i 2,6% e 3,4% tra i 65-84enni, e tra 3,6% e 5,8% negli ultra 85enni. Invece il rapporto tra le incidenze dei due territori diminuisce al crescere dell'età, sino alla completa inversione negli ultra 85enni: 0,64-0,70 (**Tabella 4 e Figura 1**).

Tabella 2

Analisi dell'incidenza di utilizzo di antidepressivi nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013

	2009	2010	2011	2012	2013
Azienda USL Toscana Centro (%)	2,4	2,2	2,0	1,9	2,0
AUSL di Bologna (%)	2,1	2,1	1,9	1,8	1,8
Rapporto	1,14	1,05	1,05	1,06	1,11

Tabella 3

Analisi dell'incidenza di utilizzo di antidepressivi, stratificata per sesso, nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013

	Maschi					Femmine				
	2009	2010	2011	2012	2013	2009	2010	2011	2012	2013
Azienda USL Toscana Centro	1,9	1,7	1,6	1,6	1,6	2,8	2,5	2,4	2,2	2,3
AUSL di Bologna	1,6	1,6	1,5	1,4	1,4	2,5	2,5	2,2	2,1	2,1
Rapporto	1,19	1,06	1,07	1,14	1,14	1,12	1,00	1,09	1,05	1,10

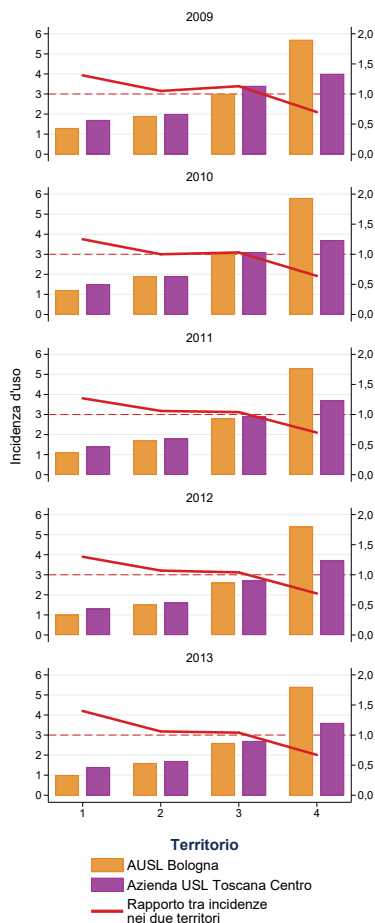
Tabella 4

Analisi dell'incidenza di utilizzo di antidepressivi, stratificata per età, nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013

	18-44					45-64					65-84					85+				
	09	10	11	12	13	09	10	11	12	13	09	10	11	12	13	09	10	11	12	13
Azienda USL Toscana Centro	1,7	1,5	1,4	1,3	1,4	2	1,9	1,8	1,6	1,7	3,4	3,1	2,9	2,7	2,7	4,0	3,7	3,7	3,7	3,6
AUSL di Bologna	1,3	1,2	1,1	1,0	1,0	1,9	1,9	1,7	1,5	1,6	3	3	2,8	2,6	2,6	5,7	5,8	5,3	5,4	5,4
Rapporto	1,31	1,25	1,27	1,30	1,40	1,05	1,00	1,06	1,07	1,06	1,13	1,03	1,04	1,04	1,04	0,70	0,64	0,70	0,69	0,67

Figura 1

Analisi dell'incidenza di utilizzo di antidepressivi, stratificata per età, nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013



Per approfondire la relazione tra queste variabili è stato costruito un modello di regressione di Poisson che ha spiegato l'associazione tra l'essere incidente (quindi iniziare un nuovo ciclo di terapia con AD) e i seguenti fattori: sesso, classe d'età (18-44, 45-64, 65-84, 85+), anno e territorio di residenza, nella popolazione generale dei due territori. Tramite questo modello si è potuto stimare sia l'impatto delle singole variabili che l'interazione tra di esse (dati non mostrati). Il modello ha confermato che la classe di età è un modificatore d'effetto tra le due aree: tra i giovani l'incidenza è maggiore nel territorio toscano e tra gli anziani l'incidenza è maggiore tra gli emiliani, mentre nelle fasce d'età intermedie l'incidenza è simile. Invece il sesso non è in sé un modificatore d'effetto: l'apparente minore eccesso d'incidenza tra le donne toscane è quindi semplicemente attribuibile al fatto che le donne sono più spesso anziane.

Nell'ultima parte del lavoro sono stati calcolati i consumi di AD, nel periodo 1 gennaio 2009-31 dicembre 2013, nella popolazione generale residente nei due territori, stratificando le analisi per sesso ed età. Anche in questa seconda analisi è stato calcolato il rapporto tra il consumo osservato nel territorio toscano e quello osservato nel territorio emiliano: un rapporto maggiore di 1 indica che il consumo è stato maggiore nel territorio toscano.

A conferma dei dati riportati nel rapporto Osmed, nel territorio toscano è stato registrato ogni anno un utilizzo più elevato di AD, da 70,4 a 72,1 DDD per 1000 abitanti die, rispetto al territorio emiliano: da 51,8 a 58,1 DDD per 1000 abitanti die. Il rapporto tra i consumi nelle due zone si è ridotto nel tempo: da 1,35 nel 2009 a 1,24 nel 2014 (**Tabella 5**).

Tabella 5

Analisi del consumo di AD (DDD per 1000 abitanti die) nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013

	2009	2010	2011	2012	2013
Azienda USL Toscana Centro	70,4	71,0	71,5	71,1	72,1
AUSL di Bologna	51,8	57,8	58,5	57,7	58,1
Rapporto	1,35	1,23	1,22	1,23	1,24

L'analisi stratificata per sesso ha evidenziato che i soggetti di sesso femminile avevano un consumo quasi doppio di AD rispetto a quelli di sesso maschile. Questo dato, così come quello ottenuto nell'analisi dell'incidenza, è in linea con quanto riportato nell'ultimo report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) secondo cui le donne sono più colpite da depressione rispetto agli uomini [11]. Nello specifico, nelle nostre coorti tra gli uomini si è osservato negli anni un consumo variabile tra 45,5 e

46,4 DDD per 1000 abitanti die e tra i 31,6 e le 37,6 DDD per 1000 abitanti die, rispettivamente, nei territori toscano ed emiliano. Tra le donne si è osservato negli anni un consumo variabile tra 92,7 e 94,8 DDD per 1000 abitanti e tra i 69,5 e le 77,0 DDD per 1000 abitanti die, rispettivamente, nei territori toscano ed emiliano. In entrambi i sessi il consumo di AD è risultato in modo simile superiore nell'area toscana rispetto a quella emiliana, con un rapporto variabile nel tempo tra 1,44 e 1,23 nei maschi e tra 1,33 e 1,21 nelle donne (**Tabella 6**).

Tabella 6

Analisi del consumo di AD (DDD per 1000 abitanti die), stratificata per sesso, nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013

	Maschi					Femmine				
	2009	2010	2011	2012	2013	2009	2010	2011	2012	2013
Azienda USL Toscana Centro	45,5	46	46,4	45,7	46,4	92,7	93,3	93,7	93,6	94,8
AUSL di Bologna	31,6	36,4	37	36,8	37,6	69,5	76,3	77,2	76,2	77,0
Rapporto	1,44	1,26	1,25	1,24	1,23	1,33	1,22	1,21	1,23	1,23

L'analisi dei consumi di AD stratificata per età nei due territori studiati mostra un pattern simile all'analisi dell'incidenza. Come mostrato in **Tabella 7** e in **Figura 2**, i consumi crescono con il crescere dell'età. Nella fascia 18-44 si è osservato negli anni un consumo variabile tra 33,8 e 39,3 DDD per 1000 abitanti e tra le 23,3 e le 25,8 DDD per 1000 abitanti die, rispettivamente, nei territori toscano ed emiliano. Il rapporto varia tra 1,75 e 1,45. In ciascuna delle due fasce successive i consumi pressoché raddoppiano in entrambi i territori: nella fascia 45-64 si va da 67,8 a 69,3 e da 52,2 a 59,1 DDD, e nella fascia 65-84 da 114,5 a 119,8 e da 88,6 a 98,8 DDD per 1000 abitanti die, rispettivamente, nei territori toscano ed emiliano. I rapporti variano tra 1,15 e 1,30 nella prima fascia e tra 1,19 e 1,22 nella seconda. Nella fascia estrema, 85+, invece i consumi crescono sostanzialmente solo nel territorio emiliano (da 106,6 a 124,8 e da 113,9 a 133,0 DDD per 1000 abitanti die, rispettivamente, nei territori toscano ed emiliano), e il rapporto si inverte: da 0,91 a 0,94.

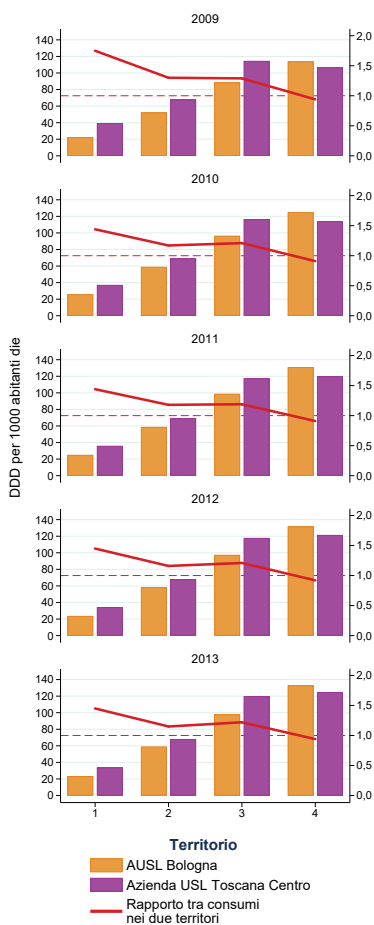
Tabella 7

Analisi del consumo di AD (DDD per 1000 abitanti die), stratificata per età, nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013

	18-44					45-64					65-84					85+				
	09	10	11	12	13	09	10	11	12	13	09	10	11	12	13	09	10	11	12	13
Azienda USL Toscana Centro	39,3	37,1	35,9	34,3	33,8	67,8	69,1	69,3	67,9	68,1	114,5	116,5	117,5	117,8	119,8	106,6	114	119,7	121,4	124,8
AUSL di Bologna	22,5	25,8	25,0	23,6	23,3	52,2	59,0	58,8	58,4	59,1	88,6	96,5	98,8	97,4	98,1	113,9	124,9	131,0	131,6	133
Rapporto	1,75	1,44	1,44	1,45	1,45	1,30	1,17	1,18	1,16	1,15	1,29	1,21	1,19	1,21	1,22	0,94	0,91	0,91	0,92	0,94

Figura 2

Analisi del consumo di AD (DDD per 1000 abitanti die), stratificata per età, nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013



La variabilità osservata nelle fasce estreme della popolazione (18-44 e 85+) suggerisce un diverso utilizzo di tali farmaci nei due gruppi d'età. In particolare, tra i soggetti più giovani probabilmente i farmaci AD nel territorio fiorentino sono utilizzati per disturbi non necessariamente di tipo depressivo come ad esempio i disturbi d'ansia laddove nel territorio bolognese si ricorre ad altre opzioni terapeutiche, mentre il fenomeno osservato tra gli over 85 nel territorio bolognese potrebbe indicare un uso di tali farmaci per il trattamento dei disturbi del sonno o di complicanze di malattie croniche come ad esempio il trattamento del dolore neuropatico nei soggetti diabetici.

In assenza di dati che suggeriscano una diversa distribuzione della malattia depressiva tra le aree analizzate, i risultati ottenuti in queste analisi rafforzano l'ipotesi che in Toscana i farmaci AD siano utilizzati per il trattamento di sintomatologie più comuni tra i giovani, come ad esempio i disturbi d'ansia, laddove in altre aree si predilige l'utilizzo di altre classi terapeutiche come ad esempio le benzodiazepine. I motivi alla base di tale fenomeno possono essere i più disparati, ma è possibile ipotizzare che in Toscana i farmaci utilizzati in ambito psichiatrico siano percepiti con minor stigma dalla popolazione generale che è quindi più incline ad iniziare una terapia con AD sin dalle fasi più precoci della malattia, e a proseguirla in maniera cronica se si rende necessario.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nelle precedenti analisi abbiamo osservato che gli utilizzatori di farmaci antidepressivi dei territori delle aziende fiorentina e bolognese hanno pattern di utilizzo a lungo termine molto simili. In questa analisi abbiamo osservato che il maggior consumo nell'area toscana, che è notevole, come notato dal rapporto Osmed, è equamente distribuito tra i due sessi, ma varia tra le fasce d'età: è più marcato tra i giovani, meno evidente nelle fasce d'età intermedie e nella fascia molto anziana si inverte. L'analisi d'incidenza ha il medesimo pattern. Questo pattern corrisponde all'occorrenza del disturbo d'ansia rispetto alla depressione: il primo è più prevalente tra i giovani, il secondo maggiormente tra gli anziani. Questo suggerisce che il disturbo d'ansia porti più spesso alla prescrizione di antidepressivi nell'area toscana rispetto all'area bolognese. Il maggior consumo nel territorio toscano potrebbe quindi essere attribuibile a questa preferenza, accompagnata dal ricorso a terapie croniche lievemente più frequente nei pazienti anziani.

Riferimenti bibliografici

1. Agenzia italiana del farmaco - AIFA. L'uso dei farmaci in Italia, rapporto nazionale anno 2019. URL: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647d0fe1e>. Data di accesso: 09/11/2020.
2. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain SR, Cinosi E, Davies S, Domschke K, Fineberg N, Grünblatt E, Jarema M, Kim YK, Maron E, Masdrakis V, Mikova O, Nutt D, Pallanti S, Pini S, Ströhle A, Thibaut F, Vaghi MM, Won E, Wedekind D, Wichniak A, Woolley J, Zwanzger P, Riederer P. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry and neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*. 2017 Apr;18(3):162-214.
3. Urits I, Peck J, Orhurhu MS, Wolf J, Patel R, Orhurhu V, Kaye AD, Viswanath O. Off-label Antidepressant Use for Treatment and Management of Chronic Pain: Evolving Understanding and Comprehensive Review. *Current Pain and Headache Reports* (2019) 23: 66.

4. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312.
5. Mercier A A-A, I Lebeau J P, Schuurs M, Boulet P, Hermil JL, Van Royen P, Peremans L (2013). Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. *BMC Fam Pract*, 14, 55. doi:10.1186/1471-2296-14- 55
6. National Institute for Health and Care Excellence-NICE. Depression in adults: recognition and management. URL:<https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>. Data di accesso: 12/11/2020.
7. Skånland SS, Cieślak-Pobuda A. Off-label uses of drugs for depression. *Eur J Pharmacol*. 2019 Oct 14;865:172732.
8. Thibaut F. Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Jun;19(2):87-88.
9. Agenzia regionale di sanità della Toscana - Rapporto sui Farmaci in Toscana. 2019; URL: https://www.ars.toscana.it/images/pubblicazioni/Collana_ARS/2019/Documento_farmaci_2019_11_12_19.pdf. Accesso: 16/11/2020
10. Agenzia regionale di sanità della Toscana - Rapporto sui Farmaci in Toscana. 2018; URL: https://www.ars.toscana.it/images/Documento_Farmaci_2018_DEF.pdf. Accesso: 16/11/2020
11. World Health Organization. Depression, URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Accesso: 24/11/2020