

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE DULOXETINA COMPARADO A OUTROS ANTIDEPRESSIVOS DISPONÍVEIS NO SUS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO MAIOR: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DULOXETINE COMPARED TO OTHER ANTIDEPRESSANT AGENTS AVAILABLE IN BRAZILIAN PUBLIC HEALTH FOR TREATMENT OF MAJOR DEPRESSION: RAPID RESPONSE REVIEW OF EVIDENCE

NASCIMENTO, Maria Helha Fernandes¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²

1. Terapeuta Ocupacional, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, maria.helha@goias.gov.br

2. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br

RESUMO: Tecnologia: Duloxetina e outros antidepressivos disponíveis no Sistema Único de Saúde (amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, fluoxetina e bupropiona). **Indicação:** Tratamento do primeiro episódio depressivo no transtorno de depressão maior em adultos. **Pergunta:** A duloxetina é mais eficaz e tolerável que a amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, fluoxetina e bupropiona para o tratamento do primeiro episódio de depressão maior em adultos? **Métodos:** Revisão rápida de evidências (*overview*) de revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*). **Resultados:** Foi selecionada 1 revisão sistemática, que atendia aos critérios de inclusão. **Conclusão:** Os antidepressivos, comparados ao placebo, tinham maior taxa de resposta, taxa de remissão e taxa de descontinuação devido a efeitos colaterais, no tratamento de curto prazo. Duloxetina tinha taxa de resposta similar a amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e bupropiona. Duloxetina e amitriptilina tinham maior taxa de remissão que fluoxetina. Comparando-se as taxas de abandono de tratamento devido a efeitos colaterais, clomipramina era menos seguro, amitriptilina, bupropiona e duloxetina eram parecidos entre si, e fluoxetina era o antidepressivo mais seguro.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior/tratamento farmacológico. Antidepressivos.

Resultado do tratamento. Revisão Sistemática.

ABSTRACT: *Technology:* Duloxetine and other antidepressants available in the Brazilian Public Health System (amitriptyline, nortriptyline, clomipramine, fluoxetine and bupropion).

Indication: Treatment of the first depressive episode in adult major depressive disorder.

Question: Is duloxetine more effective and tolerable than amitriptyline, nortriptyline, clomipramine, fluoxetine and bupropion for the treatment of first episode of major depression in adults?

Methods: Rapid response review of evidence (overview) from systematic reviews, with a bibliographic search in the PUBMED database, using a structured strategy. The methodological quality of systematic reviews was assessed with AMSTAR-2 (Methodological Quality Assessment of Systematic Reviews).

Results: One systematic review was selected, which met the inclusion criteria.

Conclusion: In short-term treatment, antidepressants, compared to placebo, had a higher rate of response, rate of remission and rate drop-out due to side effects. Duloxetine had a similar response rate to amitriptyline, clomipramine, fluoxetine and bupropion. Duloxetine and amitriptyline had higher remission rates than fluoxetine. Comparing rates of dropout due to side effects, clomipramine had the worst rates, amitriptyline, bupropion, and duloxetine were similar to each other, and fluoxetine had the better rates.

Keywords: Major Depressive Disorder/drug therapy. Antidepressants Agents. Treatment Outcome. Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ACP: American College of Physicians.

AMSTAR-2: escala “Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews” versão 2.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

ECT: Eletroconvulsoterapia

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análises.

HAM-D: escala de mensuração de sintomas de depressão intitulada “*Hamilton Rating Scale for Depression*” ou Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão.

ICred95%: intervalo de credibilidade de 95%.

ISRS: Inibidores seletivos da recaptção de serotonina, classe de antidepressivos.

ISRSN: Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, classe de antidepressivos.

MADRS: escala de mensuração de sintomas de depressão intitulada “*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*”.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*, órgão britânico de gestão de tecnologias em saúde.

OR: *Odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RoB: Ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane, para análise do risco de viés de um ensaio clínico randomizado.

RS: Revisão(ões) Sistemática(s).

SMD: *Standardised mean difference* ou diferença média padronizada

SUS: Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

Contexto

A depressão é um transtorno de humor que altera os sentimentos, pensamentos e comportamento, levando a incapacitação das funções sociais e ocupacionais.¹ O transtorno depressivo maior é definido pela presença de cinco ou mais de nove sintomas maiores, por um período de duas semanas, no mínimo, e que causem prejuízos na funcionalidade².

O transtorno depressivo maior é duas vezes mais prevalente no sexo feminino comparado ao

sexo masculino, e 40% dos pacientes experimentam o primeiro episódio antes dos 20 anos³. Sua manifestação ocorre principalmente através dos aspectos comportamentais, interferido diretamente no sentimento, no pensamento e na cognição, com comprometimento expressivo na funcionalidade, além do risco de suicídio ser considerável devido à presença de disfunção psicossocial de alta tensão mental.^{4,5} A identificação do quadro pode ocorrer com base na clínica, ou em medição através de escalas padronizadas.

Sua etiologia permanece sem uma definição precisa na literatura, embora estudos recentes afirmam múltiplos fatores causais incluindo: fatores genéticos, doenças crônicas e fatores ambientais⁵. As estimativas apontam uma média de 350 milhões de pessoas afetadas globalmente, o que configura um fardo na carga econômica dos transtornos globais, afetando tanto países desenvolvidos como em desenvolvimento, além de contribuir para o absenteísmo no trabalho, níveis altos de incapacitação, aposentadorias precoces, e aumento significativo de morbimortalidade^{4,6}. No Brasil, dados de 2013-2014 estima que 9,7% dos brasileiros adultos sofrem com depressão.⁷

As diretrizes do NICE^{8,9} recomendam o tratamento com medicamentos antidepressivos como primeira linha de tratamento, sendo este combinado ou não com psicoterapia, ou outra modalidade de tratamento não medicamentosa. Os antidepressivos aconselhados considerados como primeira escolha, que possuem maior segurança em relação a outros medicamentos, são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), por apresentar melhor relação risco-benefício. Os principais são fluoxetina, escitalopram, citalopram, paroxetina, sertralina e fluvoxamina.^{8,9}

Existem várias classes de antidepressivos, com vários medicamentos pertencentes a cada classe, disponíveis no mercado farmacêutico brasileiro. Porém, apenas alguns estão disponíveis no SUS, pois constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME): fluoxetina (ISRS); amitriptilina, nortriptilina e clomipramina (tricíclicos); bupropiona (atípico).¹⁰

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN), como o cloridrato de duloxetina, não constam na RENAME. Por isto, frequentemente o nível estadual do SUS é alvo de processos judiciais para fornecimento dessa medicação aos usuários.

Registro da tecnologia na ANVISA

Cloridrato de duloxetina é um medicamento genérico, indicado para tratamento de depressão maior, que possui 25 registros ativos na ANVISA, sendo 112600164 o registro do medicamento de referência, Cymbalta, cuja apresentação é em cápsula dura de liberação retardada (doses de 30 e 60 mg).¹¹ a Uma embalagem com 30 cápsulas com dose de 60 mg, que permite o tratamento por 30 dias (dose diária de 60 mg), tinha preço máximo de venda ao consumidor com ICMS de 17% que variava de R\$ 161,72 a R\$ 391,47 no mês de fevereiro de 2022, conforme tabela da CMED.¹²

Estágio de incorporação ao SUS

Duloxetina não foi avaliado pela CONITEC, para a indicação de tratamento de transtorno depressivo maior, e não consta na RENAME, portanto não é disponível no SUS.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não existe PCDT do Ministério da Saúde para diagnóstico e tratamento de depressão maior. Diretrizes estadunidenses do ACP¹³ afirmam que o tratamento da depressão é caracterizado por 3 fases, aguda (6 a 12 semanas), continuação (4 a 9 meses) e manutenção (≥ 1 ano), e recomendam que a primeira escolha terapêutica pode ser a psicoterapia cognitivo comportamental ou a farmacoterapia com antidepressivos ISRS ou ISRSN.

Recomendações do *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*³ indicam que o tratamento inicial deve ser mudanças no estilo de vida (alimentação saudável, prática de exercícios físicos, higiene do sono) e psicoterapia para os casos menos complicados. Para formas mais graves de depressão, a farmacoterapia com antidepressivos deve ser associada.

Formas muito graves, que não reagem aos tratamentos anteriores, podem exigir intervenções alternativas, como a ECT.³

Objetivo

Analisar as evidências científicas dos desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade da duloxetina em comparação com outros antidepressivos disponíveis no SUS, para o tratamento do primeiro episódio de depressão maior em adultos.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

A duloxetina é mais eficaz e tolerável que os antidepressivos já incorporados ao SUS (amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, fluoxetina e bupropiona) para o tratamento do primeiro episódio de depressão maior em adultos?

P: Primeiro episódio de depressão maior em pacientes adultos.

I: Duloxetina.

C: Antidepressivos disponíveis no SUS (amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, fluoxetina, bupropiona) e placebo

O: Remissão dos sintomas, resposta terapêutica em escalas, taxa de abandono de tratamento devido a efeitos colaterais

S: Revisão sistemática

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas, no contexto de avaliação de tecnologias em saúde, elaborada para facilitar a tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma forma de *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva et al.¹⁴

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas (RS) sobre a eficácia e segurança da duloxetina e outros antidepressivos no tratamento do primeiro episódio depressivo do transtorno depressivo maior em adultos (≥ 18 anos); estudos publicados nos últimos 5 anos que incluíssem o maior número possível de ensaios clínicos disponíveis na literatura; estudos com meta-análise, resumindo os dados dos desfechos e comparando direta ou indiretamente os antidepressivos entre si e com placebo. Os critérios de exclusão foram: tratamento para depressão bipolar; RS com crianças e adolescentes; pacientes com uma condição médica concomitante grave; depressão psicótica. Não houve restrições quanto aos idiomas e dosagem.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED em dezembro de 2021, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
("depression"[All Fields] AND "duloxetine"[All Fields]) AND ((systematicreview[Filter] AND (2016:2022[pdat]))	25

Fonte: os próprios autores

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 25 registros. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas três publicações. Estas foram inteiramente lidas e analisadas, ao final foi selecionada uma revisão sistemática⁶ para compor a revisão rápida, por atender aos critérios de inclusão.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica do estudo selecionado foi avaliada por dois revisores utilizando a

ferramenta AMSTAR-2¹⁵, para revisões sistemáticas.

RESULTADOS

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta o resumo analítico da RS incluída. A avaliação da qualidade do estudo é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Cipriani <i>et al.</i> ⁶
Objetivo	Atualizar uma RS anterior e comparar e classificar os antidepressivos para o tratamento do primeiro episódio de transtorno depressivo maior unipolar em adultos.
Métodos	Revisão sistemática de 522 ECR (116.477 participantes), com meta-análise de rede. Comparou 21 antidepressivos de primeira e segunda geração com placebo e entre si, no tratamento do primeiro episódio de transtorno depressivo maior em adultos. Avaliou o risco de viés dos ECR com o instrumento RoB da Cochrane e a certeza de evidência com a ferramenta GRADE.
Conclusões	<p>Os resultados mostraram que os 21 antidepressivos incluídos na meta-análise foram mais eficazes do que o placebo no tratamento de transtorno depressivo maior, com tamanho de efeito modesto na análise, o que sugere que parte dos pacientes acompanhados não respondem ao tratamento realizado.</p> <p>Todos os antidepressivos de interesse (duloxetina, amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e bupropiona) foram mais eficazes que o placebo para obter maior taxa de resposta e maior taxa de remissão no tratamento do primeiro episódio depressivo. Na meta-análise de rede de comparações indiretas entre as drogas, duloxetina tinha similar taxa de resposta a amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e bupropiona. Duloxetina tinha a mesma taxa de remissão que amitriptilina, clomipramina, e bupropiona, mas maior taxa que fluoxetina.</p> <p>Todos os antidepressivos, comparados ao placebo, tinham maior taxa de descontinuação do tratamento devido a efeitos colaterais do medicamento. Duloxetina era similar a bupropiona e amitriptilina na taxa de descontinuação devido a efeitos colaterais, mas tinha menor taxa que clomipramina e maior taxa que fluoxetina. Fluoxetina era o antidepressivo mais seguro.</p>
Limitações	Muitos estudos incluídos apresentaram baixa qualidade metodológica de acordo com os resultados do RoB e GRADE, além disso, todas as comparações foram indiretas, realizadas através da metanálise de rede, com poucas informações de ECR com comparações diretas. As informações são provenientes de ECR com curto prazo de seguimento (em média 8 semanas), não se conhecendo o efeito de longo prazo.
Evidência	RS de confiabilidade alta (AMSTAR-2 ¹⁵)

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 ¹⁵																Confiabilidade	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
Cipriani <i>et al.</i> ⁶	S	S	S	S	S	S	S	S	SP	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

DISCUSSÃO

Síntese dos resultados

O estudo de Cipriani *et al.*⁶ é uma RS que foi classificada como tendo alta qualidade (ou alta confiabilidade) na avaliação do AMSTAR-2. Incluiu 522 ECR (n= 116.477 participantes) que avaliavam 21 medicamentos antidepressivos, comparados a placebo ou entre si no tratamento do primeiro episódio de depressão maior, sendo 30 ECR sobre duloxetina, 96 estudos de amitriptilina, 20 de clomipramina, 117 de fluoxetina e 33 bupropiona. Nortriptilina não foi incluída nessa RS. O período de tratamento (seguimento) era de 8 semanas, em média. Foi avaliado o risco de viés dos ECR incluídos através da ferramenta RoB da Colaboração Cochrane, bem como foi avaliada a certeza da evidência através do instrumento GRADE.⁶

Os desfechos de eficácia avaliados na RS⁶ incluíam: taxa de resposta (desfecho primário), que era a proporção de pacientes que obtinham 50% ou mais de redução da pontuação total em escala de depressão, sendo a escala mais utilizada (89% dos ECR) a HAM-D (Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão); taxa de remissão (desfecho secundário), que expressava a proporção de participantes que obtinham melhora total do quadro sintomático (redução da pontuação em escalas de depressão abaixo de pontuações de corte, em que se considera o paciente sem sintomas). Os desfechos de segurança (aceitabilidade do tratamento) eram: taxa de descontinuação do tratamento por qualquer causa (desfecho primário), que era a proporção de pacientes que abandonavam o tratamento por qualquer motivo; taxa de descontinuação devido a efeitos adversos (desfecho secundário), que representa proporção de participantes que abandonaram o tratamento devido a efeitos colaterais provocados pelo medicamento antidepressivo.⁶

Todos os antidepressivos foram mais eficazes que o placebo, pois obtiveram maior taxa de resposta no tratamento do primeiro episódio depressivo: duloxetina (OR= 1,85 [1,66; 2,07] ICred95%); amitriptilina (OR= 2,13 [1,89; 2,41] ICred95%); clomipramina (OR= 1,49 [1,21; 1,85] ICred95%); fluoxetina (OR= 1,52 [1,40; 1,66] ICred95%); e bupropiona (OR= 1,58 [1,35; 1,86] ICred95%). Na meta-análise de rede de comparações indiretas entre as drogas, duloxetina tinha similar taxa de resposta (eficácia) a: amitriptilina (OR= 1,10 [0,84; 1,42] ICred95%, baixa certeza de evidência no GRADE), clomipramina (OR= 0,88 [0,66; 1,18] ICred95%, baixa certeza de evidência no GRADE); fluoxetina (OR= 1,14 [0,91; 1,44] ICred95%, moderada certeza de evidência no GRADE); e bupropiona (OR= 1,21 [0,81; 1,81] ICred95%, baixa certeza de evidência no GRADE).⁶

Todos os antidepressivos, comparados ao placebo, apresentaram maior taxa de remissão: duloxetina (OR= 1,78 [1,59; 1,99] ICred95%); amitriptilina (OR= 1,98 [1,73; 2,25] ICred95%); clomipramina (OR= 1,68 [1,34; 2,10] ICred95%); fluoxetina (OR= 1,46 [1,34; 1,60] ICred95%); e bupropiona (OR= 1,66 [1,40; 1,97] ICred95%).⁶

Nas comparações indiretas, duloxetina tinha a mesma eficácia (similar taxa de remissão) que: amitriptilina (OR= 1,11 [0,94; 1,31] ICred95%); clomipramina (OR= 0,95 [0,74; 1,21] ICred95%); e bupropiona (OR= 0,94 [0,76; 1,14] ICred95%). Comparadas a fluoxetina, duloxetina (OR= 1,21 [1,06; 1,39] ICred95%) e amitriptilina (OR= 1,35 [1,17; 1,55] ICred95%) eram mais eficazes por obter maior taxa de remissão, mas não bupropiona (OR= 1,14 [0,94; 1,09] ICred95%) e clomipramina (OR= 1,15 [0,92; 1,44] ICred95%).⁶

Os seguintes antidepressivos, comparados ao placebo, apresentaram similar taxa de abandono devido a qualquer motivo: duloxetina (OR= 1,09 [0,96; 1,23] ICred95%); amitriptilina (OR= 0,95 [0,83; 1,08] ICred95%); e bupropiona (OR= 0,96 [0,81; 1,14] ICred95%). Clomipramina (OR= 1,30 [1,01; 1,68] ICred95%) tinha maior taxa de abandono por qualquer motivo que o placebo. Fluoxetina (OR= 0,88 [0,80; 0,96] ICred95%), comparada ao placebo, tinha menor taxa de abandono por qualquer motivo. Nas comparações indiretas, duloxetina tinha similar

taxa de abandono por qualquer motivo a: amitriptilina (OR= 0,87 [0,66; 1,15] ICred95%, baixa certeza de evidência no GRADE), clomipramina (OR= 1,10 [0,80; 1,51] ICred95%, baixa certeza de evidência no GRADE); e bupropiona (OR= 0,78 [0,53; 1,18] ICred95%, baixa certeza de evidência no GRADE). Entretanto, duloxetina (OR= 1,37 [1,06; 1,73] ICred95%, moderada certeza de evidência no GRADE) e clomipramina (OR= 1,49 [1,16; 1,90] ICred95%, baixa certeza de evidência no GRADE), comparadas a fluoxetina, tinham maior taxa de abandono do tratamento por qualquer motivo.⁶

Todos os antidepressivos, comparados ao placebo, tinha maior taxa de abandono do tratamento devido a efeitos colaterais: duloxetina (OR= 2,48 [2,02; 3,06] ICred95%); amitriptilina (OR= 3,11 [2,54; 3,82] ICred95%); clomipramina (OR= 4,44 [3,07; 6,50] ICred95%); fluoxetina (OR= 1,82 [1,56; 2,13] ICred95%); e bupropiona (OR= 2,28 [1,68; 3,10] ICred95%).⁶

Nas comparações indiretas, amitriptilina (OR= 1,25 [0,95; 1,66] ICred95%) e bupropiona (OR= 0,92 [0,64; 1,33] ICred95%), comparadas a duloxetina, tinham similar taxa de abandono do tratamento devido a efeitos colaterais. Já clomipramina (OR= 1,79 [1,19; 2,74] ICred95%) tinha maior taxa de abandono por efeitos colaterais que duloxetina. Quando comparadas a fluoxetina, duloxetina (OR= 1,36 [1,06; 1,74] ICred95%), clomipramina (OR= 2,43 [1,67; 3,58] ICred95%) e amitriptilina (OR= 1,70 [1,36; 2,14] ICred95%) tinham maior taxa de abandono devido a efeitos colaterais. Fluoxetina tinha taxa de abandono similar à bupropiona (OR= 1,25 [0,95; 1,66] ICred95%). Portanto, fluoxetina era o antidepressivo mais seguro dentre os antidepressivos de interesse nesta revisão rápida de evidências.⁶

As evidências apresentadas⁶ sugerem que, no tratamento de curto prazo (8 semanas) do primeiro episódio do transtorno depressivo maior: duloxetina tem eficácia parecida à amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e bupropiona para obter resposta ou remissão; duloxetina tem um perfil de segurança muito parecido aos outros antidepressivos do SUS, considerando as taxas de descontinuação por qualquer motivo ou devido a efeitos colaterais,

exceto que fluoxetina era, geralmente, a opção mais segura.

Portanto, mesmo duloxetina não sendo disponível no SUS, há várias possibilidades medicamentosas para o tratamento do primeiro episódio depressivo, todas com eficácia parecida, sendo a fluoxetina a opção mais segura. Além disso, os pressupostos científicos indicam que, em casos de refratariedade ao tratamento com um antidepressivo (quando não alcança resposta ou remissão terapêutica), este pode ser substituído por outro medicamento⁵ dentre as 5 opções disponíveis na RENAME. Outras modalidades terapêuticas não farmacológicas também podem ser agregadas como medidas potencializadoras tais como: psicoterapia, treino de atividades que propicie inserções sociais, estimular a espiritualidade, atividade física e práticas integrativas (meditação, reiki, terapia comunitária, homeopatia, acupuntura, automassagem, arteterapia, musicoterapia, entre outras). Ainda, os guias terapêuticos internacionais recomendam a psicoterapia e mudança de estilo de vida como primeira linha de tratamento, como alternativa ao tratamento farmacológico.^{3,13}

CONCLUSÃO

Todos os medicamentos de interesse, comparados ao placebo, eram mais eficazes para obter maior taxa de resposta ou maior taxa de remissão e provocavam maior taxa de descontinuação devido a efeitos colaterais, no tratamento de curto prazo (8 semanas) do primeiro episódio do transtorno depressivo maior.

Nas comparações indiretas entre as drogas, duloxetina não diferia em eficácia dos outros antidepressivos disponíveis no SUS (amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e bupropiona) por obter similar taxa de resposta, mas duloxetina e amitriptilina eram pouco mais eficazes que fluoxetina para obter maior taxa de remissão. Quanto ao perfil de segurança, clomipramina era menos seguro, amitriptilina, bupropiona e duloxetina eram parecidos entre si, e fluoxetina era o antidepressivo mais seguro, considerando as taxas de abandono de tratamento devido a efeitos colaterais.

Diante desse resultado, a duloxetine não demonstrou ser uma opção mais favorável que os demais antidepressivos disponíveis no SUS no tratamento do transtorno depressivo maior. Salienta-se que a maior parte das evidências derivadas da meta-análise de comparações indiretas eram de baixa certeza, conforme avaliação pelo GRADE, podendo mudar com futuras pesquisas experimentais.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Maria Helha não tem vínculo com a indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Aurélio não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Neto JD, Myung E, Murta G, Vieira A, Lima PR, Lessa LA, et al. Depression in the workplace: Screening and treatment. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2019;65(3):295–315. Available from: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.295>
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text Revision: DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. 982 p.
3. Malhi GS, Bell E, Singh AB, Bassett D, Berk M, Boyce P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. *Bipolar Disord* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Feb 15];22(8):788–804. Available from: <https://doi.org/10.1111/bdi.13035>
4. Public Health Agency of Canada. *The human face of mental health and mental illness in Canada 2006* [Internet]. Ottawa: Minister of Health; 2006. Available from: https://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/human-humain06/pdf/human_face_e.pdf
5. Pandarakalam JP. Challenges of treatment-resistant depression. *Psychiatr Danub*. 2108 Oct;30(3):273–84.
6. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al.

- Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr;391(10128):1357–66.
7. Barros MBA, Lima MG, Azevedo RCS, Medina LBP, Lopes CS, Menezes PR, et al. Depression and health behaviors in Brazilian adults - PNS 2013. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2017;51(suppl 1):8s. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051000084>
 8. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management [Internet]. London: NICE National Institute for Health and Care Excellence; 2009. p. 1–52. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>
 9. NICE National Institute for Health and Care Excellence. First-choice antidepressant use in adults with depression or generalised anxiety disorder [Internet]. London: NICE National Institute for Health and Care Excellence; 2015. p. 1–6. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/ktt8>
 10. Ministério da Saúde (BR). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2022 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>
 11. Eli Lilly do Brasil Ltda. Cymbalta (Duloxetina)-bula profissional [Internet]. 2019 p. 1–21.
 12. CMED Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2022 [cited 2020 May 7]. p. 1. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
 13. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D. Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016 Mar;164(5):350.
 14. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>

15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku1 M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008><http://www.bmj.com/>