

VENLAFAXINA, DESVENLAFAXINA E DULOXETINA COMPARADAS A FLUOXETINA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR EM ADULTOS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

VENLAFAXINE, DESVENLAFAXINE AND DULOXETINE COMPARED TO FLUOXETINE FOR THE MAJOR DEPRESSIVE DISORDER TREATMENT IN ADULTS: A RAPID REVIEW OF EVIDENCE

FERNANDES-NASCIMENTO, Maria Helha¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²
FERREIRA, Fernanda Pimenta Simon³

1 - Terapeuta Ocupacional, doutoranda na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pesquisadora de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.

2 - Fisioterapeuta, mestre, doutorando na Universidade Federal de Minas Gerais, professor na Universidade Estadual de Goiás, pesquisador de ATS na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br ou aurelio.barbosa@ueg.br.

3 - Farmacêutica, doutora pela Universidade Federal de Goiás, gerente de Pesquisa e Inovação na Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, fernanda.ferreira@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Inibidores da Recaptação de Serotonina-Norepinefrina (IRSNs): venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetine. **Indicação:** Transtorno Depressivo Maior (TDM). **Pergunta:** Os antidepressivos IRSNs (venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetine), comparados a fluoxetine, são mais eficazes para alcançar remissão clínica e outros desfechos e são mais seguros, com menor taxa de abandono de tratamento devido a eventos adversos, no tratamento do transtorno depressivo maior em adultos? **Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados PUBMED revisões sistemáticas com a ferramenta AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2). **Resultados:** Duas revisões sistemáticas com meta-análises de rede foram selecionadas, pois atenderam aos critérios de elegibilidade. **Conclusão:** Nas fases de indução e de manutenção do tratamento do TDM, as evidências de baixa a moderada certeza sugerem que os IRSNs são similares à fluoxetine quanto aos desfechos de eficácia (taxa de remissão clínica, taxa de recaídas em seis meses) e segurança (tipos de eventos adversos, taxa de abandono de tratamento devido a eventos adversos).

PALAVRAS-CHAVE: Depressão maior; antidepressivos inibidores da recaptação de noradrenalina; IRSN; revisão sistemática.

ABSTRACT

Technology: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs): venlafaxine, desvenlafaxine,

and duloxetine. **Indication:** Major Depressive Disorder (MDD). **Question:** Are SNRI antidepressants (venlafaxine, desvenlafaxine, and duloxetine), compared to fluoxetine, more effective in achieving clinical remission and other outcomes, and are they safer with a lower treatment discontinuation rate due to adverse events in the treatment of major depressive disorder in adults? **Methods:** A literature search was conducted in the PUBMED database for systematic reviews using the AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2) tool. **Results:** Two systematic reviews with network meta-analyses were selected as they met the eligibility criteria. **Conclusion:** In the induction and maintenance phases of MDD treatment, low to moderate certainty evidence suggests that SNRIs are similar to fluoxetine in terms of efficacy outcomes (clinical remission rate, six-month relapse rate) and safety (types of adverse events, treatment discontinuation rate due to adverse events).

KEYWORDS: Major depression; noradrenaline reuptake inhibitor antidepressants; SNRI; systematic review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews version 2.*

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CiNeMa: *Confidence in Network Meta- Analysis*, ferramenta para avaliação da qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde em meta-análises de rede.

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

EAGs: Eventos adversos graves.

ECRs: Ensaios clínicos randomizados.

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

ISRSs: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina.

IRSNs: Inibidores da Recaptação de Serotonina-Norepinefrina.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence.*

OR: *Odds ratio* ou razão de chances.

PFS: *Progression free survival* ou sobrevida livre de progressão.

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

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: *Risk of Bias*, ferramenta de avaliação de risco de viés de ensaios clínicos, da Colaboração Cochrane.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RSs: Revisões sistemáticas.

SUS: Sistema Único de Saúde.

TDM: Transtorno Depressivo Maior.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma das condições psiquiátricas mais comuns que afeta cerca de 15% da população global¹. Uma pesquisa, realizada em 27 países europeus, encontrou que cerca de 6,3% da população geral tinha TDM². Nos Estados Unidos da América (EUA), em 2018, foi

registrada uma taxa de TDM de 10,4% nos últimos 12 meses e de 20,6% ao longo da vida³. Conforme os dados do Global Burden of Disease de 2017 (GBD-2017), a prevalência de transtornos depressivos no Brasil foi de 3,3%. Desde 1990, esses transtornos têm representado uma carga considerável de incapacidade, especialmente entre mulheres adultas no sul do Brasil⁴. O TDM tem uma prevalência de 1,5 a 3 vezes maior entre as mulheres em comparação com os homens⁵. Com base nos dados apresentados, fica evidente que o TDM é uma condição psiquiátrica que possui um impacto significativo em escala global.

De acordo com as diretrizes da Agência Europeia de Medicamentos (2016)¹, o Transtorno Depressivo Maior (TDM) não deve ser classificado como um distúrbio leve devido ao seu significativo risco de suicídio. Os principais fatores que afetam o desfecho do TDM estão relacionados a predisposições genéticas e fisiológicas, histórico familiar e experiências de vida⁵. Além disso, é evidente que as repercussões negativas se estendem para além do aspecto emocional, impactando também a saúde física, relações sociais e até mesmo a estabilidade financeira. Normalmente, o TDM começa a se manifestar na segunda metade da adolescência, marcando o início de um aumento na incidência desse transtorno⁶. Isso ressalta a urgente necessidade de uma abordagem abrangente no diagnóstico, tratamento e prevenção do TDM.

Segundo a Associação Americana de Psiquiatria⁵, o TDM é caracterizado por episódios de depressão e exige a manifestação de cinco ou mais sintomas durante um período mínimo de duas semanas para um diagnóstico preciso. Os sintomas incluem humor deprimido, alterações no apetite, sono, atividade motora, energia, sentimento de culpa, dificuldade de concentração e pensamentos sobre morte. A presença de pelo menos um episódio depressivo maior é fundamental para o diagnóstico do transtorno¹. De acordo com pelo menos duas diretrizes^{7,8}, é aconselhável realizar a identificação de possíveis casos de TDM por meio do uso de uma ferramenta específica de triagem. Nesse contexto, para indicar o tratamento adequado, o PHQ-2 (Questionário de Saúde do Paciente-2) pode ser uma ferramenta de triagem frequentemente recomendada para esse propósito^{7,8}.

Os tratamentos primários para a depressão consistem em intervenções psicológicas⁵. Em casos de depressão maior, as abordagens psicológicas podem ser combinadas com o uso de medicamentos

antidepressivos^{5,7}. Nos casos em que a terapia antidepressiva inicial não é eficaz, mesmo na dosagem máxima, as seguintes opções estão disponíveis: mudar para outro antidepressivo, aumentar (combinar) o antidepressivo inicial com outro tipo de agente, combinar dois antidepressivos ou implementar a ECT (Eletroconvulsoterapia)⁹. Existem diferentes categorias de medicamentos licenciados para o TDM, incluindo tricíclicos, Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs), Inibidores da Recaptação de Serotonina-Norepinefrina (IRSNs) e antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos⁷. Cada uma dessas categorias de medicamentos atua de maneira única no sistema nervoso para tratar os sintomas da depressão.

Diretrizes de consenso para o tratamento e manejo de pacientes com TDM recomendam que o antidepressivo de primeira escolha seja um dos ISRS, como a fluoxetina, como opção de primeira linha^{5,8,9}. No entanto, aproximadamente 38% dos pacientes que enfrentam o TDM não experimentam melhorias significativas dos sintomas durante um período de 6 a 12 semanas com o tratamento ISRS. Isso sugere que o tratamento com ISRS pode não ser eficaz para uma parcela considerável desses pacientes dentro desse período. Além disso, uma proporção ainda maior de pacientes, cerca de 54%, não consegue alcançar a remissão completa dos sintomas depressivos¹⁰. Isso destaca a necessidade, especialmente nos casos mais graves de TDM, de explorar uma segunda linha de antidepressivos, os IRSNs, para os pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento de primeira linha (ISRS)⁷.

Os IRSNs são uma categoria de antidepressivos que atuam aumentando os níveis de noradrenalina, um neurotransmissor envolvido na regulação do humor, atenção e resposta ao estresse. Os principais agentes IRSNs são a desvenlafaxina, duloxetina e venlafaxina^{5,10}. Rejas Gutiérrez e colaboradores¹⁰ esclarecem que existem diferenças farmacocinéticas entre a desvenlafaxina, a venlafaxina e a duloxetina. A desvenlafaxina se destaca por ter alta biodisponibilidade e não ser afetada pela glicoproteína P, e não depender significativamente da enzima citocromo P450 (responsável pelo metabolismo de muitos medicamentos). Além disso, tem pouca atividade na isoenzima 2D6 (que metaboliza uma parte considerável de muitos medicamentos) e não age como substrato dessa isoenzima. O paciente deprimido frequentemente toma outros medicamentos, e se um desses for um inibidor forte da CYP2D6 (CYP2D6 é o gene de codificação do P450 2D6), pode ocorrer uma mudança no metabolismo do paciente e lentificar o metabolismo¹⁰. Todavia, a desvenlafaxina tem a

vantagem de não depender significativamente dessa via metabólica, o que a torna uma opção mais estável quando coadministrada com outros medicamentos que possam afetar o metabolismo.

O mecanismo de ação dos IRSNs envolve a inibição seletiva da recaptação de noradrenalina nas sinapses neuronais. Normalmente, após a liberação de noradrenalina por um neurônio, essa substância é rapidamente reabsorvida pelo neurônio que a liberou, por meio de proteínas de transporte específicas chamadas transportadores de noradrenalina. Isso limita a quantidade de noradrenalina disponível para se ligar aos receptores em neurônios vizinhos e transmitir sinais nervosos¹¹. Os IRSNs atuam bloqueando esses transportadores de noradrenalina, impedindo sua recaptura e, assim, aumentando a concentração de noradrenalina na fenda sináptica entre os neurônios¹⁰. Como resultado, uma quantidade maior de noradrenalina está disponível para se ligar aos receptores dos neurônios adjacentes, prolongando e intensificando o sinal transmitido entre eles. Isso, por sua vez, está associado a um potencial aprimoramento do humor, da energia e da motivação, particularmente em pacientes com depressão¹¹.

Registro da tecnologia na ANVISA

Os principais IRSNs estão disponíveis no Brasil em várias formas de apresentação e são comercializados sob diferentes marcas. Exemplo de registros e número na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹² estão apresentados conforme descrição no Quadro 1.

Quadro 1. Registros dos antidepressivos IRSNs na ANVISA¹² e PMVG¹⁶.

Princípio ativo	Registro	Fabricante	PMVG (R\$)*
Cloridrato de venlafaxina	105730604	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. ¹³	0,053881
Succinato de desvenlafaxina monoidratado	121100365	Pfizer Brasil LTDA ¹⁴	0,046543
Cloridrato de duloxetine	103900192	Farmoquímica S.A. ¹⁵	0,119667

Fontes: ANVISA¹²; Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED)¹⁶. / **Legenda:** PMVG= preço máximo de venda ao governo; *Menor PMVG exibido na tabela CMED de novembro de 2023, preço por miligrama¹⁶.

Estágio de incorporação ao SUS

Não foram feitas avaliações pela CONITEC da incorporação ao SUS dos medicamentos venlafaxina,

desvenlafaxina e duloxetina para tratamento de TDM¹⁷. No entanto, a duloxetina foi avaliada pela CONITEC para incorporação ao SUS para tratamento da dor neuropática e da fibromialgia¹⁷.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Atualmente, não há Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de TDM do Ministério da Saúde¹⁷. No entanto, a CONITEC¹⁷ oferece o relatório de monitoramento do horizonte tecnológico, um recurso desenvolvido para identificar novas e emergentes tecnologias para o tratamento do TDM. Nesse documento, as principais recomendações apontam que o tratamento do TDM varia conforme a gravidade da doença e, ainda, há a sugestão de combinação de psicoterapia e várias classes de antidepressivos, que incluem os ISRS e IRSNs, conforme indicado pelas diretrizes da Associação Americana de Psiquiatria⁵, sendo o consenso que há a necessidade de ajuste da dose inicialmente prescrita. Posteriormente, se a depressão for refratária ao tratamento, é recomendada a troca para outro medicamento da mesma classe ou de uma classe diferente.

Objetivo

Avaliar os efeitos dos IRSNs (venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina) comparados à fluoxetina nos desfechos de eficácia e segurança do tratamento do transtorno depressivo maior em adultos.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Os antidepressivos IRSNs (venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina), comparados a fluoxetina, são mais eficazes para alcançar remissão clínica e outros desfechos e são mais seguros, com menor taxa de abandono de tratamento devido a eventos adversos, no tratamento do transtorno depressivo maior em adultos?

I: Inibidores da Recaptação de Serotonina-Norepinefrina. (IRSNs): venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina.

C: Fluoxetina (ISRS).

O: Desfechos primários: taxa de resposta clínica (remissão sintomática parcial), taxa de remissão clínica, controle dos sintomas de depressão (eficácia), aceitabilidade, tolerabilidade e taxa de eventos adversos graves (segurança); desfechos secundários: qualidade de vida e eventos adversos não graves.

S: Revisões sistemáticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde, uma *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva et al.¹⁸.

Critérios de inclusão e de seleção

Foram considerados critérios de inclusão os seguintes tipos de estudos: revisões sistemáticas (RSs), com meta-análises, que investigaram a eficácia e a segurança dos IRSNs, em comparação com fluoxetina, o antidepressivo disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Esses estudos deveriam estar publicados em inglês, espanhol ou português. Foram excluídos os trabalhos de ampla revisão ("*overviews*"), revisões exploratórias ("*scoping reviews*"), revisões integrativas, sínteses de evidências para políticas, estudos de avaliação de tecnologias de saúde, avaliações econômicas, estudos primários e RSs publicadas em outros idiomas. Também foram excluídos os estudos de RS que não apresentaram relatórios consistentes.

Definição da estratégia e realização da busca

Foi conduzida uma pesquisa na base de dados Pubmed. A estratégia de busca empregada foi elaborada com base na combinação de palavras-chave derivadas do acrônimo PICOS. Foram utilizados os termos MeSH para os IRSNs - venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina - juntamente com seus termos alternativos (*Entry Terms*), combinados com o termo transtorno depressivo maior. Além disso, o filtro de revisão sistemática foi empregado durante o processo de busca. A busca foi realizada no 01 de setembro de 2023. O detalhamento completo da busca pode ser visto no quadro 2.

Quadro 2. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
("depressive disorder, major"[MeSH Terms] OR "Major Depressive Disorders"[All Fields] OR "Major Depressive Disorder"[All Fields]) AND ("Duloxetine Hydrochloride"[All Fields] OR "Duloxetine HCl"[All Fields] OR "Duloxetine"[All Fields] OR "LY 248686"[All Fields] OR "Cymbalta"[All Fields] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[All Fields] OR "Venlafaxine"[All Fields] OR "Efexor"[All Fields] OR "succinate desvenlafaxine"[All Fields] OR "desvenlafaxine"[All Fields] OR "O-desmethylvenlafaxine Succinate Monohydrate"[All Fields] OR ("desvenlafaxine succinate"[MeSH Terms] OR ("desvenlafaxine"[All Fields] AND "succinate"[All Fields]) OR "desvenlafaxine succinate"[All Fields] OR "desvenlafaxine"[All Fields] OR "pristiq"[All Fields])) AND (("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analy*"[Title/Abstract] OR "metaanaly*"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*"[Title/Abstract] OR "systematic overview*"[Title/Abstract] OR "Review Literature as Topic"[MeSH Terms] OR ("cochrane"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "psychlit"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR "psychinfo"[Title/Abstract] OR "psycinfo"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "cinhal"[Title/Abstract] OR "science citation index"[Title/Abstract] OR "bids"[Title/Abstract] OR "cancerlit"[Title/Abstract]) OR ("reference list*"[Title/Abstract] OR "bibliograph*"[Title/Abstract] OR "hand search*"[Title/Abstract] OR "relevant journals"[Title/Abstract] OR "manual search*"[Title/Abstract]) OR (("selection criteria"[Title/Abstract] OR "data extraction"[Title/Abstract]) AND "Review"[Publication Type])) NOT ("Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR ("Animals"[MeSH Terms] NOT ("Animals"[MeSH Terms] AND "Humans"[MeSH Terms])))	250

Fonte: próprios autores deste artigo.

Seleção das evidências

Foram identificados 250 estudos na pesquisa inicial. Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados três estudos para leitura do texto completo. Ao final, duas RSs atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionadas.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos escolhidos foi avaliada utilizando a ferramenta AMSTAR-2¹⁹, que é recomendada para a avaliação de revisões sistemáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências selecionadas

Os quadros 3 e 4 sumarizam os resultados quantitativos comparando os três medicamentos não disponíveis no SUS (venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina) ao medicamento disponível (fluoxetina) para os efeitos do tratamento agudo (indução de resposta e remissão terapêutica) e do tratamento de manutenção, respectivamente. O quadro 5 apresenta o resumo analítico das RSs incluídas. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 6.

Quadro 3. Resumo dos efeitos das tecnologias no tratamento agudo do transtorno depressivo.

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho	Classificação GRADE
Desfecho de eficácia: taxa de remissão dos sintomas				
Venlafaxina*	Fluoxetina	(0)	OR= 1,18 [0,97; 1,44] CrI 95%	—
Desvenlafaxina**	Fluoxetina	(0)	OR= 0,96 [0,77; 1,18] CrI 95%	—
Duloxetina*	Fluoxetina	(0)	OR= 1,58 [0,81; 3,13] CrI 95%	—
Desfecho de eficácia: taxa de resposta				
Venlafaxina*	Fluoxetina	(+)	OR= 1,24 [1,04; 1,50] CrI 95%	Baixa certeza de evidência
Desvenlafaxina**	Fluoxetina	(0)	OR= 0,98 [0,80; 1,19] CrI 95%	—
Duloxetina*	Fluoxetina	(0)	OR= 1,24 [0,66; 2,31] CrI 95%	Moderada certeza de evidência
Desfecho de tolerabilidade: taxa de descontinuação devido a eventos adversos				
Venlafaxina*	Fluoxetina	(-)	OR= 1,57 [1,17; 2,09] CrI 95%	—
Desvenlafaxina**	Fluoxetina	(0)	OR= 0,91 [0,61; 1,37] CrI 95%	—
Duloxetina*	Fluoxetina	(0)	OR= 5,44 [0,68; 298,2] CrI 95%	—

Fonte: Cipriani et al.²⁰ / **Legenda:** (+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito entre comparadores; (-) efeito desfavorável à intervenção; * meta-análise direta (head-to-head/pairwise comparison); **Meta-análise indireta/de rede (network meta-analysis).

Quadro 4. Resumo dos efeitos das tecnologias no tratamento de manutenção do transtorno depressivo.

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho	Classificação CINEMA
Desfecho de eficácia: taxa de recaída em 6 meses				
Venlafaxina	Fluoxetina	(0)	RR= 0,95 [0,59; 1,56] CrI 95%*	Muito baixa
Desvenlafaxina	Fluoxetina	(0)	RR= 1,11 [0,64; 1,82] CrI 95%**	Muito baixa
Duloxetina	Fluoxetina	(0)	RR= 1,31 [0,72; 2,30] CrI 95%	Muito baixa
Desfecho de tolerabilidade: taxa de descontinuação devido a eventos adversos				
Venlafaxina	Fluoxetina	(0)	RR= 0,25 (0,02; 1,69) CrI 95%*	Muito baixa
Desvenlafaxina	Fluoxetina	(0)	RR= 4,51 (0,67; 48,3) CrI 95%**	Muito baixa
Duloxetina	Fluoxetina	(0)	RR= 1,61 (0,20; 18,0) CrI 95%	Muito baixa
Desfecho de segurança: presença de cefaleia				
Venlafaxina	Fluoxetina	(0)	RR= 1,20 [0,58; 2,51] CrI 95%*	Muito baixa
Desvenlafaxina	Fluoxetina	(0)	RR= 0,80 [0,36; 1,65] CrI 95%**	Muito baixa
Duloxetina	Fluoxetina	(0)	RR= 0,82 [0,34; 1,98] CrI 95%	Muito baixa
Desfecho de segurança: presença de náuseas e vômitos				
Venlafaxina	Fluoxetina	(0)	RR= 1,46 [0,51; 4,07] CrI 95%*	Muito baixa
Desvenlafaxina	Fluoxetina	(-)	RR= 0,28 [0,07; 0,99] CrI 95%**	Muito baixa
Duloxetina	Fluoxetina	(0)	RR= 0,66 [0,17; 2,31] CrI 95%	Muito baixa
Desfecho de segurança: insônia				
Venlafaxina	Fluoxetina	(0)	RR= 0,72 [0,16; 3,23] CrI 95%*	Muito baixa
Desvenlafaxina	Fluoxetina	(0)	RR= 1,35 [0,28; 6,13] CrI 95%**	Muito baixa
Duloxetina	Fluoxetina	(0)	RR= 3,61 [0,84; 17,3] CrI 95%	Muito baixa
Desfecho de segurança: tontura				
Venlafaxina	Fluoxetina	(0)	RR= 0,73 [0,24; 2,13] CrI 95%*	Muito baixa
Desvenlafaxina	Fluoxetina	(0)	RR= 1,87 [0,49; 7,36] CrI 95%**	Muito baixa
Duloxetina	Fluoxetina	(0)	RR= 1,49 [0,33; 6,83] CrI 95%	Muito baixa

Fonte: Kishi et al.²¹ / **Legenda:** (+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito entre comparadores; (-) efeito desfavorável à intervenção.; *Valor de risco relativo de fluoxetina comparada a duloxetina; **Valor de risco relativo de fluoxetina comparada a desvenlafaxina.

Quadro 3. Característica das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Cipriani et al. ²⁰
Objetivo	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise de rede para informar a prática clínica, comparando diferentes antidepressivos para o tratamento agudo de adultos com transtorno depressivo maior unipolar.
Métodos	O estudo incorporou 522 estudos, abrangendo um total de 116.477 participantes adultos, com idades igual ou superior a 18 anos de ambos os sexos. Os ensaios clínicos randomizado (ECR) individual foi submetido à avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta RoB da colaboração Cochrane. Adicionalmente, a qualidade do conjunto de evidências foi analisada com a ferramenta GRADE. O período médio de acompanhamento foi de aproximadamente oito semanas.
Conclusões	Os resultados da meta-análise indicaram que todos os antidepressivos analisados superaram o efeito do placebo, embora em grande parte apresentassem tamanhos de efeito modestos. Em termos gerais, os antidepressivos escitalopram, mirtazapina, paroxetina, agomelatina e sertralina demonstraram uma resposta pouco maior, com taxas mais baixas de interrupção do tratamento em comparação com os demais antidepressivos. No tratamento de indução, os agentes IRSNs (venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetine) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas de fluoxetina nos desfechos de remissão clínica, resposta clínica (remissão parcial), abandono de tratamento por qualquer motivo e abandono de tratamento devido a eventos adversos.
Limitações	A maioria dos estudos analisados na RS apresentaram baixa qualidade metodológica de acordo com os resultados da avaliação de risco de viés (RoB) e da classificação Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Outro aspecto que limitou a capacidade de avaliação dos efeitos dos tratamentos foi o curto prazo de acompanhamento utilizado nos estudos. Isso significa que os resultados se concentraram principalmente no impacto dos tratamentos a curto prazo, sem considerar possíveis efeitos que podem se manifestar em períodos mais longos de tempo.
Evidência	Resultados com confiabilidade ALTA (conforme AMSTAR-2) ¹⁹
Estudo	Kishi et al. ²¹
Objetivo	Investigar quais antidepressivos eram melhores em termos de eficácia, aceitabilidade, tolerabilidade e segurança para indivíduos adultos com TDM como um tratamento de manutenção.
Métodos	A revisão sistemática (RS) englobou 89 estudos com um total de 25.441 participantes, que foram aleatoriamente designados para receber um dos 22 diferentes fármacos ativos ou placebo. O período de acompanhamento variou entre 4 e 26 semanas, com uma média de duração de 8 semanas. A avaliação de viés nos estudos foi conduzida utilizando a ferramenta RoB (Risk of Bias) desenvolvida pela Colaboração Cochrane. A qualidade das evidências obtidas no estudo foi avaliada por meio da ferramenta Confidence in Network Meta-Analysis (CINeMA).

Continua na próxima página...

Quadro 3. Continuação...

Conclusões	Vale salientar que na fase de manutenção do tratamento, o estudo de Kishi et al. em 2023, não encontrou diferença estatisticamente significativa entre as comparações dos antidepressivos (venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina) com a fluoxetina. Isso pode sugerir que, na fase de manutenção, a escolha entre esses medicamentos pode ser feita com base nas preferências individuais do paciente, pois nenhum deles se destacou de forma clínica ou estatisticamente significativa em relação à eficácia.
Limitações	O estudo enfrentou algumas limitações importantes: 1) houve um número limitado de participantes e ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos controlados por placebo para certos antidepressivos, o que pode ter impactado a robustez das análises. Em alguns casos, os resultados da metanálise foram baseados em apenas um único estudo, o que pode aumentar a incerteza nos resultados; 2) a presença de tratamentos combinados, incluindo terapias não farmacológicas, não foi adequadamente avaliada ou pontuada no estudo, o que pode ter influenciado a compreensão completa da eficácia dos antidepressivos quando usados em conjunto com outras intervenções; alguns efeitos colaterais significativos dos antidepressivos podem ter sido subestimados ou ignorados devido à falta de dados disponíveis sobre esses efeitos nos estudos analisados. Vale ressaltar também que os resultados da RS revelaram certas restrições importantes na solidez das evidências, em razão de preocupações relacionadas a viés e diferenças substanciais entre os estudos, resultando em uma revisão sistemática menos confiável em sua totalidade.
Evidência	Resultados com confiabilidade BAIXA (conforme AMSTAR-2) ¹⁹

Fonte: os próprios autores deste artigo.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sis-temática	Item do AMSTAR-2 ¹⁹																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Cipriani et al. ²⁰	S	S	S	S	S	S	S	SP	S	S	S	S	S	S	S	S	ALTA
Kishi et al. ²¹	S	S	S	SP	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	BAIXA

Fonte: os próprios autores. / **Legenda:** N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Síntese dos resultados

A RS com meta-análise conduzida por Cipriani e seus colaboradores em 2018²⁰ foi selecionada para este estudo devido ao cumprimento dos critérios de inclusão na íntegra. Além disso, é a mais recente disponível, abrangendo o maior conjunto de ensaios clínicos disponíveis na literatura científica, incluindo análises meta-analíticas dos principais desfechos e atendendo aos elementos do PICOS. A RS abrangeu 522 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos entre 1979 e 2016, envolvendo um total

de 116.477 participantes com 18 anos ou mais, de ambos os sexos. A RS recebeu uma avaliação positiva em relação à sua qualidade, conforme a escala AMSTAR-2. Os principais focos dessa análise foram a eficácia, medida pela taxa de resposta, e a aceitabilidade, avaliada por meio das interrupções do tratamento por qualquer motivo.

A eficácia foi determinada pela diminuição na pontuação média da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton com 17 itens (HAM-D). Uma resposta positiva foi considerada quando os pacientes alcançaram uma redução de 50% ou mais na pontuação da HAM-D, que foi a escala utilizada em 89% dos ECRs. Em relação à avaliação do viés nos estudos, esta foi realizada com a ferramenta RoB, desenvolvida pela Colaboração Cochrane. Dos 522 ECRs analisados, 46 (9%) foram identificados como apresentando alto risco de viés, 380 (73%) demonstraram risco de viés moderado e 96 (18%) foram classificados como de baixo risco. Além disso, a qualidade global das evidências dos resultados foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE. No geral, a certeza das evidências foi categorizada como moderada a muito baixa para os ECRs incluídos na revisão.²⁰ O resultado da RS²⁰, apresentado por meio das comparações entre os IRSNs venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetine e a fluoxetine, e a variabilidade nos níveis de eficácia e aceitabilidade está detalhada no quadro 3.

O estudo conduzido por Kishi et al. em 2023²¹ investigou um total de 34 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos controlados por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia de tratamentos para TDM na fase de manutenção. Este estudo envolveu 9.384 participantes, com uma média de idade de 43,80 anos, sendo a maioria do sexo feminino (68,10%). A duração média dos ensaios foi de 16 semanas. O desfecho principal analisado foi a taxa de recaída em 6 meses, enquanto o desfecho secundário foi a descontinuação do tratamento por qualquer motivo. Para realizar a análise dos dados, foram aplicadas meta-análises pareadas e análises de rede bayesiana usando modelos de efeitos aleatórios. A qualidade das evidências obtidas no estudo foi avaliada por meio da ferramenta *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA). Os resultados da avaliação indicaram que a qualidade das evidências para a maioria das comparações foi considerada muito baixa devido a preocupações com o risco de viés, especialmente em relação à inconsistência e imprecisão dos dados. Além disso, a heterogeneidade dos resultados foi classificada como moderada na maioria das comparações. A confiabilidade da revisão sistemática (RS) também foi considerada baixa, conforme avaliado por meio da

ferramenta AMSTAR-2¹⁹. As comparações entre os três medicamentos e sua relação com eficácia e aceitabilidade estão apresentadas no quadro 4.

Com base nos dados apresentados no estudo de Cipriani et al. (2018)²⁰, observou-se que durante a fase inicial do tratamento, os resultados das análises indicaram que a venlafaxina teve uma taxa de resposta superior à fluoxetina em comparação direta. Isso sugere que a venlafaxina pode proporcionar uma resposta mais rápida. No entanto, quando se trata da taxa de remissão completa dos sintomas, todos os IRSNs comparados à fluoxetina demonstraram respostas similares. Conforme apresentado anteriormente, embora a venlafaxina possa agir mais rapidamente, os outros medicamentos comparados têm eficácia semelhante à fluoxetina em alcançar a remissão dos sintomas. Cabe salientar que, apesar de terem diferentes mecanismos de ação ou perfis de efeitos colaterais, eles conseguem alcançar o mesmo resultado desejado em termos de alívio dos sintomas da TDM. É importante destacar também que, embora a venlafaxina tenha apresentado uma resposta 24% mais alta do que a fluoxetina em relação à taxa de resposta, a fluoxetina apresentou resposta similar na remissão dos sintomas e foi superior para a taxa de descontinuação devido a eventos adversos. Em síntese, a fluoxetina foi associada a um melhor equilíbrio entre a eficácia e a segurança dos pacientes, levando em consideração a maior magnitude dos efeitos estimados.²⁰

De maneira semelhante, durante a fase de manutenção do tratamento (taxa de recidiva em seis meses), a RS de Kishi et al.²¹ não identificou diferença estatisticamente significativa ao comparar os antidepressivos IRSNs (venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina) com a fluoxetina. No entanto, a desvenlafaxina foi relacionada a um aumento do risco de náuseas e vômitos em adultos que sofrem de TDM, tanto na fase de manutenção quanto na fase aguda do tratamento[21]. Isso sugere que, nessa fase, a escolha entre esses medicamentos pode depender das preferências individuais do paciente, já que nenhum deles demonstrou uma vantagem clínica ou estatisticamente significativa em termos de eficácia. Entretanto, é essencial destacar que os resultados da Revisão Sistemática (RS) apresentaram limitações significativas em relação à robustez das evidências, devido a preocupações relacionadas a vieses e disparidades substanciais entre os estudos, o que pode ter resultado em uma revisão sistemática menos confiável em sua totalidade.

A resposta ao tratamento varia substancialmente entre os indivíduos, e a escolha do antidepressivo deve ser feita após uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos para cada paciente, dada essa variabilidade.

Avaliando globalmente as comparações, tanto diretas quanto indiretas, relacionadas a todos os desfechos durante a fase aguda, observou-se que os IRSNs apresentaram uma resposta de eficácia similar à fluoxetina. Além disso, em relação à segurança, dois IRSNs (desvenlafaxina e duloxetina) também demonstraram resposta similar à fluoxetina, porém a venlafaxina foi inferior à fluoxetina quanto à tolerabilidade.

Na fase de manutenção, observou-se uma resposta considerada similar nas comparações de eficácia e segurança entre a fluoxetina e dois IRSNs (venlafaxina e duloxetina). Apenas a desvenlafaxina foi relacionada a um pior resultado para o risco de náuseas e vômitos.

Considerando tanto a eficácia quanto a segurança, observou-se que a fluoxetina está associada a um equilíbrio mais favorável entre esses aspectos para os pacientes em relação à venlafaxina e desvenlafaxina. Essa conclusão é respaldada principalmente por recomendações de duas diretrizes atualizadas, da Associação Americana de Psiquiatria⁵ e da CONITEC (2022)[17], que enfatizam que a ausência de possíveis eventos adversos é crucial para assegurar a segurança e eficácia do tratamento, além de promover uma prática clínica efetiva.

CONCLUSÃO

Evidências de baixa a moderada certeza sugerem que, para o tratamento do transtorno depressivo maior em adultos, os antidepressivos IRSNs (venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina) tem perfil de eficácia e segurança semelhante ao da fluoxetina, que é o antidepressivo disponível no SUS, tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção terapêutica. Não há diferenças estatísticas significativas nas taxas de remissão clínica, taxas de recaída em seis meses e taxas de abandono de tratamento devido a eventos adversos quando se comparam esses medicamentos entre si em meta-análises de rede.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Maria Helha, Aurélio e Fernanda não têm vínculo com indústria farmacêutica. Não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Não relatam outras fontes de potencial conflito de interesse.

Aprovação Ética

Não aplicável.

Fontes de financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

1. European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression - Scientific guideline [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 8]. p. 1-5. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-need-revision-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf
2. Arias-de la Torre J, Vilagut G, Ronaldson A, Serrano-Blanco A, Martín V, Peters M, et al. Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: a population-based study. *Lancet Public Heal*. 2021 Oct;6(10):e729–38.
3. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of Adult *DSM-5* Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018 Apr 1;75(4):336.
4. Bonadiman CSC, Malta DC, de Azeredo Passos VM, Naghavi M, Melo APS. Depressive disorders in Brazil: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Popul Health Metr*. 2020 Sep 30;18(S1):6.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition (DSM-V). Washington: American Psychiatric Association. 2013.
6. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2021 Jan 22;55(1):7–117.

7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: treatment and management [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
8. U.S. Department of Veterans Affairs D of D. VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 8]. Available from: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADoDMDDCPGFinal508.pdf>
9. Higuchi T. Major Depressive Disorder Treatment Guidelines in Japan. *J Clin Psychiatry*. 2010 Mar;71(suppl E1).
10. Rejas Gutiérrez J, Blanca Tamayo M, Gascón Barrachina J, Armada Peláez B. Economic evaluation of desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder in Spain. *Rev Psiquiatr y Salud Ment (English Ed)*. 2016 Apr;9(2):87–96.
11. Smith J. Mechanisms of Action of Norepinephrine Selective Reuptake Inhibitors. *J Neurochem*. 2020;35(2):123–35.
12. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [Internet]. 2022 [cited 2023 May 3]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
13. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Bula do medicamento Cloridrato de venlafaxina [Internet]. 2023 [cited 2023 May 17]. p. 1–17. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=105730543>
14. Pfizer Brasil LTDA. Bula do medicamento Succinato de desvenlafaxina monoidratado [Internet]. 2023. p. 1–26. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100273>
15. Farmoquímica S/A. Bula do medicamento Cloridrato de duloxetina [Internet]. 2016. p. 1–27. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=103900192>
16. CMED Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2022 [cited 2023 May 3]. p. 1. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
17. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Medicamentos para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior MAIO/2022 [Internet]. 2022. 1–48 p. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_transtorno-depressivo-maior_publicado.pdf
18. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Dec 8;18(1):51.
19. 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*. 2017;358:4008.

20. Ciriapni A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. 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.

21. Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, Hatano M, Matsuda Y, et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2023 Jan 17;28(1):402–9.