CCATES

CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 10/2015

Eficácia e segurança da venlafaxina, duloxetina e trazodona no tratamento da depressão

Efficacy and safety of venlafaxine, duloxetine and trazodone in the treatment of depression

Eficacia y seguridad de la venlafaxina, de la duloxetina y de la trazodona en el tratamiento de la depresíon

Belo Horizonte
Novembro - 2015

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS
UFMG

2015. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto "Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos" que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES
Faculdade de Farmácia UFMG
Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha
CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG
Tel.: (31) 3409-6394
Home Page: http://www.ccates.org.br

Elaboração:

Lays Pires Marra
Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica PPGMAF/UFMG

Ma. Sarah Nascimento Silva
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Profa. Dra. Juliana Alvares
CCATES/UFMG

Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG

DOI: 10.13140/RG.2.1.2120.5845

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

DOI: 10.13140/RG.2.1.2120.5845

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Fraca a favor de venlafaxina.

Tecnologias: Duloxetina, venlafaxina e trazodona.

Indicação: Depressão moderada ou grave.

Caracterização da tecnologia: A duloxetina e a venlafaxina fazem parte do grupo de antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). A trazodona é um antidepressivo atípico, atua inibindo a recaptação da serotonina e bloqueia os receptores adrenérgicos e histaminérgicos. Esses medicamentos aumentam a quantidade de serotonina e/ ou noradrenalina na fenda sináptica, aumentando, portanto, a estimulação sináptica e a atividade destas monoaminas no SNC.

Pergunta: Os medicamentos duloxetina, venlafaxina e trazodona são mais eficazes e seguros para o tratamento da depressão maior em adultos do que a fluoxetina?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases Medline (via Pubmed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *The Cochrane Library* e LILACS. Buscaram-se revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos que comparassem a eficácia e segurança dos medicamentos duloxetina, venlafaxina e trazodona comparados à fluoxetina para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior, que utilizaram como critério de diagnóstico as classificações internacionais CID-10 e o DSM IV. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE. Para avaliar desfechos secundários relacionados ao abandono do tratamento e efeitos adversos, dados de estudos observacionais presentes nas RS foram considerados. Avaliações de Tecnologias de Saúde e guias terapêuticos foram pesquisadas em sites de agências internacionais e na Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas doze revisões sistemáticas (RS) com meta-análise. Na avaliação da eficácia, os resultados das RS demonstraram uma discreta superioridade da venlafaxina frente à fluoxetina. Na avaliação da segurança, ao verificar as taxas de abandono do tratamento e incidência de eventos adversos, grande parte dos estudos se mostrou inconclusiva ou levemente desfavorável à duloxetina ou venlafaxina comparados à fluoxetina. A maioria das RS apresentou evidência de baixa qualidade e todas contribuíram para uma recomendação fraca a favor da venlafaxina. Foram incluídos três guias terapêuticos que não fizeram distinção entre os medicamentos antidepressivos de segunda geração (ex. duloxetina, venlafaxina e trazodona) e os ISRS (ex. fluoxetina) para o desfecho de eficácia.

DOI: 10.13140/RG.2.1.2120.5845

Recomendações: Os resultados de eficácia encontrados neste PTC apontam para a indicação da venlafaxina em caso de resposta inadequada ao tratamento com ISRS. Ao mesmo tempo em que o mecanismo de ação da venlafaxina parece estar relacionado à sua superioridade terapêutica, também estaria relacionado às suas limitações clinicas, principalmente em pacientes hipertensos ou com problemas cardíacos. A escolha inicial do medicamento deve ser pautada em vários critérios como: potenciais reações adversas e o custo do tratamento. Considerando a baixa qualidade da evidência dos resultados apresentados e o maior custo de tratamento frente às alternativas terapêuticas existentes, a fluoxetina ainda se apresenta como medicamento de primeira escolha para o tratamento do TDM em pacientes adultos, uma vez que sua eficácia é comparável às tecnologias avaliadas, com melhor tolerância. Ressalta-se que apesar de não ter sido objeto de comparação neste PTC outros ISRS, tais como: sertralina, citalopram ou escitalopram parecem possuir eficácia comparável entre si. Quanto a duloxetina e trazodona, não foram encontradas evidências de comparação direta com fluoxetina.

DOI: 10.13140/RG.2.1.2120.5845

ABSTRACT

Intensity of recommendations: Weak in favor of venlafaxine.
Technologies: duloxetine, venlafaxine and trazodone.
Indication: moderate or major depression.
Characterization of the technology: Duloxetine and venlafaxine are part of the group of antidepressants reuptake of serotonin and norepinephrine (IRSR). Trazodone is an atypical antidepressant, works by inhibiting the reuptake of serotonin and blocks the adrenergic and histaminergic. These drugs increase the amount of serotonin and / or noradrenaline in the synaptic cleft, thereby increasing synaptic stimulation and the activity of these monoamines in the CNS.
Question: Are duloxetine, venlafaxine and trazodone more effective and safe than fluoxetine for the treatment of major depression in adults?
Search and analysis of scientific evidence: We searched Medline (via Pubmed) Centre for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library and LILACS. Sought to systematic reviews (SR) clinical trials that compared the efficacy and safety of duloxetine drugs, venlafaxine and trazodone compared to fluoxetine for the treatment of Major Depressive Disorder, which used as a diagnostic criterion the international classifications ICD-10 and DSM IV. The quality of evidence was evaluated by the GRADE system. To evaluate secondary endpoints related to the abandonment of treatment and adverse effects data from observational studies present in the SR were considered. Health Technology Assessments and therapeutic guidelines were searched in international agency sites and the Brazilian Network for Health Technology Assessment.
Summary of the results of the selected studies: Twelve systematic reviews with meta-analysis were included. In assessing effectiveness, the results of SR showed a slight superiority of venlafaxine front of fluoxetine. In safety assessment, to check the dropout rates of treatment and incidence of adverse events, most studies proved inconclusive or slightly unfavorable to duloxetine or venlafaxine compared to fluoxetine. Most SR presented evidence of low quality and all contributed to a weak recommendation in favor of venlafaxine. Were included three therapeutic guides who didn't distinguish between second-generation antidepressant medications (eg, duloxetine, venlafaxine and trazodone) and SSRIs (eg, fluoxetine) for efficacy endpoint.
Recommendations: Efficacy results of this study point to the indication of venlafaxine in case of inadequate response to treatment with SSRIs. While the mechanism of action of venlafaxine seems to be related to its therapeutic superiority it could also be related to its clinical limitations, especially in hypertensive patients or in patients with heart problems. The initial choice of drug should be based on various criteria such as potential adverse reactions and the cost of treatment. Given the low quality of the evidence and the higher cost of treatment in face of existing treatment alternatives, fluoxetine still presents itself as the first choice drug for the treatment of MDD in adult patients, since its effectiveness is comparable to the evaluated technologies and it is better tolerated. We emphasize that despite not having been the object of comparison in this study other SSRIs such as sertraline, citalopram or escitalopram seem to have comparable efficacy to each other. As for duloxetine and trazodone, we found no evidence of direct comparison with fluoxetine.

RESUMEN

Intensidad de las recomendaciones: Débil a favor de la tecnología.
Tecnología: Duloxetina, venlafaxina y trazodona.
Indicación: Depresión moderada o grave.
Caracterización de la tecnología: La parte venlafaxina y duloxetina del grupo antidepresivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). La trazodona es un antidepresivo atípico, actúa mediante la inhibición de la recaptación de serotonina y bloquea los receptores adrenérgicos e histamina. Estos fármacos aumentan la cantidad de serotonina y/o norepinefrina en la hendidura sináptica, lo que aumenta la estimulación sináptica y la actividad de estas monoaminas en el SNC.
Pregunta: ¿Las drogasduloxetina, venlafaxina, trazodona y son más eficaces para el tratamiento de la depresión mayor en adultos que la fluoxetina?
Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsquedas en las bases de datos Medline (viaPubmed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library y en LILACS. Mucha demanda hasta Revisiones Sistemáticas (RS) de ensayos clínicos que compararon la eficacia y seguridad de medicamentos duloxetina, venlafaxina, trazodona en comparación con la para el tratamiento de la depresión moderada o grave, que utiliza como criterio diagnóstico de las clasificaciones internacionales de la CID-10 y DSM IV. Para evaluar los objetivos secundarios relacionados con el abandono del tratamiento y los efectos adversos, se consideraron los datos de estudios observacionales presentes en el RS. La calidad de la evidencia se evaluaron utilizando el sistema GRADE. Evaluación de Tecnologías Sanitarias y las guias terapéuticas fueron encuestados en las agencias y sitios web internacionales de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

DOI: 10.13140/RG.2.1.2120.5845

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se incluyeron doce RS con y meta-análisis. En la evaluación de la eficacia, los resultados de RS mostraron una ligera superioridad de venlafaxina frente de la fluoxetina. Una evaluación de la seguridad, para comprobar las tasas de abandono del tratamiento y la incidencia de eventos adversos, la mayoría de los estudios demostró inconclusa o ligeramente desfavorable a la duloxetina o venlafaxina en comparación con la fluoxetina. La mayoría de RS mostraron evidencia de baja calidad y contribuyeron a una recomendación débil a favor de la venlafaxina. Se incluyeron tres guías terapéuticas que no hacía distinciones entre los antidepresivos de segunda generación (por ejemplo, duloxetina, venlafaxina y trazodona) y los ISRS (por ejemplo fluoxetina) para los resultados de eficacia.
Recomendaciones: Los resultados de eficacia de este estudio apuntan para la indicación de la venlafaxina en caso de respuesta inadecuada al tratamiento con ISRS. Mientras que el mecanismo de acción de la venlafaxina parece estar relacionada con su superioridad terapéutica también se relacionó con sus limitaciones clínicas, especialmente en pacientes hipertensos o con problemas del corazón. La elección inicial de drogas debe basarse en diversos criterios, tales como reacciones adversas potenciales y el costo del tratamiento. Dada la baja calidad de la evidencia de los resultados presentados y el mayor costo del tratamiento en frente a de las alternativas de tratamiento existentes, la fluoxetina todavía presentase como el fármaco de primera elección para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos, ya que su eficacia es comparable a las tecnologías evaluadas con mejor tolerancia. Es de destacar que a pesar de no haber sido objeto de comparación en este estudio otros ISRS tales como sertralina, citalopram o escitalopram parecen tener una eficacia comparable entre ellos. Cuanto a la duloxetina y la trazodona, no se encontraron pruebas de comparación directa con la fluoxetina.

DOI: 10.13140/RG.2.1.2120.5845

SUMÁRIO

1. CONTEXTO.....8

2. PERGUNTA 9

3. INTRODUÇÃO 9

3.1. Epidemiologia e etiologia da doença 10

3.2. Diagnóstico 12

3.3. Escalas de Avaliação 13

3.3.1 Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) 14

3.3.2. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) 15

3.3.3. Clinical Global ImpressionScare (CGI) 15

3.3.4. Escala Beck de Depressão (BDI) 16

3.4. Opções de tratamento 16

3.4.1. Medidas não-farmacológicas 16

3.4.2. Medidas farmacológicas 18

3.5 Custo do tratamento 20

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA 22

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS..... 24

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA..... 26

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS 32

7.1. Descrição dos estudos 32

7.2.Resultados 36

7.2.1. Resultados de eficácia 36

7.2.2. Aceitabilidade 37

7.2.3. Tolerância 38

7.3. Avaliações de Tecnologias de Saúde e guias terapêuticos 40

8. RECOMENDAÇÕES 42

REFERÊNCIAS..... 41

ADENDO 1 – RESULTADOS DETALHADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS..... 50

ADENDO 2 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE 57

DOI: 10.13140/RG.2.1.2120.5845

1.CONTEXTO

Em 2015, a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) solicitou ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança dos medicamentos venlafaxina, duloxetina e trazodona para o tratamento de pacientes com depressão em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento destes medicamentos no Estado.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

DOI: 10.13140/RG.2.1.2120.5845

2. PERGUNTA

O objetivo desse Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança dos medicamentos antidepressivos de segunda geração duloxetina, venlafaxina e trazodona *versus* fluoxetina para o tratamento da depressão moderada ou grave.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

População	Pacientes adultos diagnosticados com depressão
Intervenção	Duloxetina Trazodona Venlafaxina
Comparação	Fluoxetina
Desfechos	Primário: eficácia (resposta e remissão) Secundários: abandono do tratamento e eventos adversos

Pergunta: Os medicamentos duloxetina, trazodona e venlafaxina são mais eficazes e seguros para o tratamento do transtorno depressivo maior em adultos que a fluoxetina?

DOI: 10.13140/RG.2.1.2120.5845

3. INTRODUÇÃO

Um episódio de depressão maior é caracterizado pelo humor depressivo, perda de interesse ou prazer nas atividades habituais, que persiste durante um período de pelo menos duas semanas e é acompanhado por uma gama de sintomas depressivos, tais como mudanças nos padrões de alimentação ou no sono, fadiga, dificuldade de concentração, indecisão, pensamentos de morte ou suicídio, sentimentos de inutilidade, impotência ou desesperança (APA, 2000). A duração da doença é igual ou superior a duas semanas; em alguns casos a depressão acontece de forma isolada (episódios depressivos separados por vários anos). Em outros, acontece de maneira consecutiva em determinado período da vida, ou ainda, aumenta a recorrência com o passar da idade (APA, 2000).

A depressão ou transtorno depressivo maior (TDM) é classificada segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo e está associada a altos índices de comorbidade e mortalidade prematura (WHO, 2008). Esta condição está associada com a acentuada taxa de comorbidade, perda de funcionamento e produtividade, o que gera uma demanda significativa sobre os prestadores de serviços em termos de carga de trabalho (APA 2000; NICE 2010).

Uma pesquisa mundial que avaliou a carga global de doenças para o ano de 2010 (do inglês *Global Burden of Disease* - GBD) apontou o TDM como a segunda maior responsável para medida de anos vividos com incapacidades (AVI) e uma das principais causas para o aumento da medida de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY). Assim, a TDM foi identificada como uma das principais causas de carga de doenças no GBD 2010, sugerindo que os transtornos depressivos necessitam ser tratados como prioridade na saúde pública e que há a necessidade de busca por intervenções custo efetivas para redução da carga desta doença (FERRARI *et al*.,2013).

A classificação dos transtornos depressivos é descrita no CID-10 e DSM-IV de formas diferenciadas, conforme apresentado no Quadro 2.

Quadro 2. Classificação da depressão segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde-CID-10 e o Manual estatístico de transtornos mentais -DSM-IV.

Compêndio	Classificação da depressão	
CID-10	**Episódios depressivos F32** Leve Moderado Grave Grave com sintoma psicótico	**Transtorno depressivo Recorrente F33** Leve Moderado Grave Grave com sintoma psicótico
DSM-IV	**Transtorno depressivo maior (TDM)296.XX** Episódio único ou recorrente	

3.1. Epidemiologia e etiologia da doença

A prevalência da depressão ao longo da vida varia entre 8 a 12% na maioria dos países (ANDRADE *et al*., 2003). A doença é considerada como umas das principais condições incapacitantes em todo mundo, grande responsável pelo aumento da carga de doença e está associada a diversos fatores de risco como fatores genéticos; desigualdades econômicas e sociais; exposição à violência e a presença de outras doenças crônicas associadas (WHO, 2012). Em diversos países do mundo, incluindo o Brasil, a depressão é um dos transtornos que mais afetam a saúde mental dos indivíduos (SCHMIDT *et al*., 2011).

Um estudo epidemiológico que fez parte da pesquisa mundial de saúde mental, avaliou a incidência do episódio depressivo maior (EDM) em adultos de todo o mundo, ou seja, o número de vezes em determinado período no qual o indivíduo apresentou os sintomas do TDM. Observou-se que, nos países de alta renda, a prevalência do EDM em algum momento da vida foi de 14,6% e a prevalência do EDM no último ano foi de 5,5%. Nos países de baixa e média renda, a prevalência do EDM em algum momento da vida foi de 11,1% e a prevalência do EDM no último ano foi de 5,9%. (BROMET *et al*., 2011).

Um estudo multicêntrico realizado nas capitais São Paulo, Rio de Janeiro, Fortaleza e Porto Alegre estimou a prevalência de doenças mentais nestas cidades, incluindo a depressão. Em Fortaleza a prevalência de depressão foi de 31%, em São Paulo e no Rio de Janeiro 25%, enquanto em Porto Alegre foi 21,4%. O estudo apontou associação entre a prevalência da depressão e o gênero (maior prevalência em mulheres) e o nível econômico (maior prevalência nos grupos com menor renda) (GONÇALVES *et al*., 2014).

Diversos estudos conduzidos no mundo observam que o gênero, a idade e condições de vida estão associados com a depressão (BROMET *et al.,* 2011). As mulheres têm em média um risco duas vezes maior para depressão quando comparadas aos homens (VAN DE VEDE *et al*., 2010; BROMET *et al.,* 2011). Alguns estudos apontaram que em países de alta renda, a prevalência de episódios de TDM nos últimos doze meses foi maior em indivíduos mais jovens, e em países de baixa e média renda a prevalência foi maior em indivíduos de idade avançada (BROMET *et al.,* 2011; KESSLER *et al*., 2010). No Brasil, o resultado foi semelhante a países desenvolvidos com maior prevalência de TDM na faixa etária mais jovem e menor no grupo etário mais velho (KESSLER *et al*.,2010).

O Inquérito de Saúde Mental realizado pela OMS apontou que episódios de depressão maior associados a outros transtornos mentais geralmente aumentam com a idade, e o diagnóstico da depressão pode ser confundido com outros distúrbios físicos relacionados ao envelhecimento (KESSLER *et al*., 2010). Outros estudos apontaram ainda que as pessoas casadas ou que vivem com um companheiro, assim como aquelas que possuem uma melhor condição socioeconômica apresentam menor risco de desenvolver episódios de depressão (ANDRADE *et al*., 2003;VAN DE VEDE *et al*., 2010)

Ainda não foi definida uma causa específica para os transtornos depressivos. Alguns estudos sugerem uma etiologia multifatorial (HALVERSON & BIENENFELD, 2011). As hipóteses mais aceitas passam por fatores genéticos, ambientais, distúrbios na função

hipotalâmica e de neurotransmissão, processos inflamatórios, neurodegenerativos e lesões vasculares (BRATS, 2012).

Em uma das concepções mais influentes na psiquiatria e na psicopatologia, a depressão é definida como uma doença biológica cuja etiologia está associada principalmente a fatores hereditários e, em consequência disso, o tratamento mais indicado estaria ligado à terapia farmacológica e, em alguns casos, à psicoterapia cognitiva, uma das poucas abordagens em psicologia apontadas na literatura médica como eficiente para o tratamento da depressão. Muito embora o genótipo não seja um fator determinante, ele pode estar relacionado à vulnerabilidade da depressão. (RODRIGUES, 2000).

Por outro lado, verifica-se que a depressão requer fatores não genéticos para desenvolver-se. O estresse precoce, como por exemplo, trauma na infância, pode predispor indivíduos à TDM ao longo da vida, alterando o limiar ao estresse e à resposta a estímulos negativos (KRISHNAN, 2012).

A principal teoria bioquímica da depressão é a teoria monoamínica, que estabelece ser a depressão causada por uma diminuição patológica na neurotransmissão de serotonina e/ou norepinefrina. Por meio desta hipótese, pode-se deduzir que ao aumentar o número dos transmissores das monoaminas pode-se alcançar melhora ou reversão do quadro clínico da depressão (O'DONNELl; SHELTON, 2012).

3.2. Diagnóstico

A classificação dos transtornos depressivos segue critérios de publicações da área médica padronizados internacionalmente. Um dos primeiros critérios utilizados para diagnóstico da depressão foi proposto por Feighner em 1971.

A definição de Feighner (1972) diagnosticava depressão com a presença de três grupos de sintomas:

A- Humor disfórico;

B- Pelo menos cinco dos seguintes dos sintomas para diagnóstico “definitivo” ou quatro para depressão “provável” - agitação, transtorno do sono, diminuição de energia, alterações no apetite e no peso, perda de interesse em atividades habituais, sentimento de culpa, perda de capacidade como lentidão ou pensamentos confusos e pensamentos suicidas
C- Os sintomas deveriam estar presentes no período mínimo de um mês sem condições psiquiátricas preexistentes.

Ao longo dos anos esses critérios foram ampliados com o lançamento de outras publicações, como os critérios da Associação Americana de Psiquiatria e da classificação Estatística Internacional (WILLIAMS, 1999).

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) é publicada pela OMS a fim de padronizar a codificação de doenças, fornecendo códigos e uma grande variedade de sinais, sintomas, aspectos anormais, queixas, circunstâncias sociais e causas externas para uma determinada doença. Sua primeira versão foi aprovada em 1893 e, desde 1950, a OMS assumiu a responsabilidade por sua publicação. A revisão mais atual, o CID-10, está vigente desde 1993 e sofre atualizações anuais (CBCD, 2014).

Conforme o CID-10, a depressão é classificada como episódios depressivos (F32) ou transtorno depressivo recorrente (F33), ambos seguem as subcategorias leve, moderado, grave ou grave com sintoma psicótico.

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM, do inglês The *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) foi criado em 1952 pela Associação Psiquiátrica Americana. O DSM-5, oficialmente publicado em 18 de maio de 2013, é a versão mais recente do manual. O objetivo final dessa publicação foi garantir que a nova classificação, com a inclusão, reformulação e exclusão de diagnósticos, fornecesse uma fonte segura e cientificamente embasada para aplicação em pesquisa

e na prática clínica. Porém, a maioria dos estudos se baseia na quarta revisão, que ainda é referência no diagnóstico dos transtornos mentais (APA, 2014).

Entre os transtornos depressivos, encontram-se o transtorno depressivo maior, transtorno distímico e o transtorno depressivo sem outra especificação. Os transtornos depressivos se diferenciam dos transtornos bipolares pela não presença de episódios maníacos, mistos ou hipomaníacos (APA, 2000).

3.3. Escalas de Avaliação

As escalas de depressão são utilizadas para quantificar sintomas depressivos e podem auxiliar no diagnóstico a partir de pontos de corte específicos, pois traduzem o fenômeno clínico em informações objetivas e quantitativas. As informações obtidas pelas escalas de avaliação podem auxiliar no diagnóstico, documentar o estado clínico do paciente deprimido ou complementar informações do paciente que passou por uma avaliação clínica prévia (MORENO &MORENO, 1998).

As escalas de avaliação de estados depressivos geralmente descrevem características dos pacientes, indicando os sintomas presentes ou ausentes no quadro clínico e avaliam as mudanças que se operam no curso do tratamento. Há várias escalas de avaliação da depressão, as mais utilizadas são: escalas Hamilton, a de Montgomery & Asberg e a Escala de Impressão Clínica Global (CGI). As escalas têm sido utilizadas em pesquisas para estabelecer o critério clínico de inclusão, as medidas de evolução ou de recuperação de um episódio depressivo (SNAITH, 1993).

3.3.1 Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)

A escala de Hamilton é uma escala projetada para ser utilizada em doentes previamente diagnosticados com depressão a fim de avaliar quantitativamente a gravidade dos sintomas do paciente e as alterações do quadro clínico com o passar do tempo. Os dados são coletados por meio de uma entrevista clínica e podem ser adicionadas informações de fontes secundárias. As 17 perguntas do formulário

apresentam de três a cinco respostas com valores entre 0-2 ou 0-4. A pontuação total varia de 0 a 52 e para a classificação dos pacientes (HAMILTON, 1960).

Não são encontrados na literatura pontos de corte determinados pelo autor da escala, aceitando-se, na prática clínica, algumas classificações mais frequentes. Escores acima de 25 pontos são característicos de pacientes gravemente deprimidos; escores entre 18 e 24 pontos, pacientes moderadamente deprimidos; e escores entre 7 e 17 pontos, pacientes com depressão leve. Uma revisão identificou que os pontos de corte na HAM-D em sete estudos variaram de 10 a 16, com média de 12,6/13,5, logo verificou-se não há consenso entre o valor do ponto de corte da escala HAM-D para diferenciar a gravidade dos sintomas de depressão (FREIRE, *et al*., 2014).

A resposta ao tratamento é avaliada como a redução superior ou igual a 50% dos escores da contagem inicial da escala. A resposta parcial corresponde à redução de 25-49% nos escores e não há resposta em reduções inferiores a 25% (HAMILTON, 1960).

3.3.2. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Os autores dessa escala selecionaram os itens mais frequentes da Escala de Avaliação Psicopatológica Compreensiva (CPRS, do inglês *Comprehensive Psychopathological Rating Scale)*, e verificaram sua correlação, chegando assim nos 10 itens que constituem a escala final (MONTGOMERY & ASBERG, 1979).

A MADRS avalia os principais sintomas do transtorno depressivo, tais como tristeza, redução do sono, lassidão, pessimismo e pensamentos suicidas. Seus itens incluem aspectos biológicos, cognitivos, afetivos e comportamentais. É considerada uma escala de alta validade aparente, pois apresenta todos os sintomas essenciais da depressão e, além disso, existem estudos que comprovam sua validade e confiabilidade (MONTGOMERY & ASBERG, 1979; MORENO & MORENO, 1998).

Existe correlação positiva e significativa entre as avaliações pelas escalas HAM-D e MADRS, indicando que ambas avaliam a intensidade dos sintomas depressivos no

mesmo sentido e são úteis para a avaliação da gravidade de quadros depressivos. (MONTGOMERY & ASBERG, 1979; MORENO & MORENO, 1998).

3.3.3. The Clinical Global Impressions Scale (CGI)

Esta escala é empregada em estudos clínicos em psiquiatria devido a sua extrema simplicidade e sua confiabilidade amplamente testada. Compõe-se de duas sub-escalas: gravidade da doença (CGI-S) e melhora global (CGI-I), avaliadas com escores de 1 a 7. Os valores mais altos significam maior gravidade ou piora clínica (MANSÚ, 2010).

Além disso, a CGI foi usada como critério externo para testar a validade de outras medidas de resultados, tais como o Inventário de Depressão de Beck [BDI], a escala HAM-D e a escala MADRS. Apesar de sua aceitação geral e ampla utilização como medida de desfecho e critério para a validação de outros instrumentos, características psicométricas da CGI raramente têm sido utilizadas. Um estudo de validação desta escala apontou semelhança entre as escalas MADRS, HAMD e CGI em ensaios clínicos com antidepressivos, confirmando a sensibilidade da escala CGI (FORKMAN *et al*., 2011).

3.3.4. Escala Beck de Depressão (BDI)

O Inventário de Depressão de Beck, ou BDI é uma escala sintomática de depressão, foi validado para no Brasil em 2001 (CUNHA, 2001). É uma escala de autorrelato, composta por 21 itens, permitindo um escore final de 1 a 63, sendo considerada depressão moderada o escore de 19 a 29 e depressão grave o escore de 30 a 63 (BECK *et al*., 1961).

3.4. Opções de tratamento

O tratamento da depressão pode ser realizado com medidas não-farmacológicas associadas ou não a um medicamento. A escolha do tipo de tratamento varia de acordo com o diagnóstico médico e a resposta do paciente.

3.4.1. Medidas não-farmacológicas

De acordo com as diretrizes da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina, tratamentos psicológicos específicos para episódios depressivos são efetivos, apresentando maiores evidências nos casos de depressão leve a moderada (FLECK, 2009).

Dentre as medidas não-farmacológicas para o tratamento da depressão, o *National Health Service* (NHS), sistema de saúde britânico, recomenda a prática de exercícios físicos e a terapia em grupo ou individual (NCCMH, 2010)

3.4.2. Medidas farmacológicas

As diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (FLECK, 2009) e a OMS não recomendam o uso de antidepressivos para o tratamento de episódios depressivos leves, somente para os episódios moderados a graves (WHO, 2015). Segundo o NHS, o tratamento farmacológico da depressão é indicado apenas para os casos de depressão grave (NHS, 2015).

Os primeiros medicamentos antidepressivos a serem utilizados clinicamente foram os Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO), uma enzima responsável por degradar neurotransmissores (serotonina, noradrenalina e dopamina), proporcionando aumento nas concentrações destes neurotransmissores nas fendas sinápticas cerebrais. Estes antidepressivos, porém, causam efeitos adversos mais graves e mais frequentes que as outras classes, sendo atualmente pouco utilizados no tratamento da depressão (BRATS, 2012; O'DONNELL; SHELTON, 2012).

Em seguida, surgiram no mercado os Antidepressivos Tricíclicos (ADT). Esta classe de medicamentos ainda é muito utilizada clinicamente. Os medicamentos amitriptilina, clomipramina e nortriptilina estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da depressão e compõem a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. (RENAME, 2013). Algumas reações adversas associadas ao uso dos ADT podem gerar

contraindicações a determinados pacientes, como idosos, crianças e gestantes, sendo importante destacar que a incidência dos efeitos adversos diminui com o uso prolongado dos ADT, provavelmente em função de um mecanismo de tolerância (BRATS, 2012).

Na década de 1970 foram lançados os primeiros antidepressivos seletivos, os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS). Estes antidepressivos atuam na fenda sináptica inibindo a recaptação do neurotransmissor serotonina. Como consequência, maior quantidade de serotonina fica disponível para realização de sinapses, aumentando a atividade serotoninérgica no organismo (O'DONNELl; SHELTON, 2012; BRATS, 2012). No Brasil, estão disponíveis seis medicamentos da classe dos ISRS para comercialização: paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram e a fluoxetina, este último disponível no SUS (ANVISA, 2015; BRATS, 2012; RENAME, 2013).

A fluoxetina é um antidepressivo indicado para o tratamento da depressão, associada ou não a ansiedade, a bulimia nervosa, ao transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e ao transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), incluindo tensão pré-menstrual, irritabilidade e disforia (ANVISA, 2015). Após a ingestão por via oral, atinge o pico de concentração em 6 a 8 horas, sendo que alimentos não interferem na sua absorção. Liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas e possui um tempo de meia vida de 4 a 6 dias (MICROMEDEX, 2014).

Existem ainda os antidepressivos conhecidos como de segunda geração. Entre estes, podemos citar os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN) venlafaxina e duloxetina. Há evidências de que a venlafaxina atue tanto na inibição da recaptação de serotonina como na do transportador de recaptação de noradrenalina, por meio de um mecanismo de alteração na sua dosagem. Em baixas concentrações, o fármaco comporta-se como um ISRS e em concentrações elevadas, aumenta também os níveis de noradrenalina (HARVEY *et al*., 2000). Este medicamento é rapidamente absorvido e sofre metabolização hepática com importante efeito de primeira

passagem. Os efeitos adversos mais frequentes estão relacionados a sintomas gastrointestinais como náusea, vômito e outros como insônia, vertigem e cefaleia (MORENO, 1999; BRATS, 2012).

A duloxetina também inibe especificamente a recaptação de noradrenalina e serotonina sendo utilizada para o tratamento da dor neuropática e de outras síndromes de dor, além do tratamento da depressão. A duloxetina é metabolizada de forma extensa no fígado, logo impõe restrições de uso em pacientes hepatopatas, possui como principais eventos adversos náusea, constipação e xerostomia[1] (BRATS, 2012). Os medicamentos IRSN apresentam fraca atividade como inibidores da recaptação do neurotrasmissor dopamina.

Há também os antidepressivos atípicos como a mirtazapina, a bupropiona e a trazodona, que não fazem parte de nenhuma classe específica por exercerem seus efeitos em diversos locais de ação (O'DONNELl; SHELTON, 2012).

A trazodona inibe a recaptação da serotononina e bloqueia os receptores α_1-adrenérgicos e H_1-histaminérgicos, tendendo a causar priapismo[2] e efeito sedativo. O medicamento é bem absorvido pelo trato gastrointestinal e seus picos plasmáticos são atingidos em torno de 2 horas após administração. Como efeitos colaterais mais frequentes da trazodona estão a sedação, hipotensão ortostática, tonturas, cefaleia, náuseas, boca seca e arritmias cardíacas (O'DONNELl, SHELTON, 2012; MORENO, 1999).

3.5. Custo do tratamento

Para efeitos deste PTC, serão avaliados três medicamentos antidepressivos: a duloxetina, venlafaxina e a trazodona. Esses serão comparados à fluoxetina quanto à efetividade e segurança.

[1]Xerostomia: corresponde à diminuição do fluxo salivar; sinônimo para hipossalivação, secura da boca, assialia (KRISHNAN, 2012).
[2]Priapismo: ereção peniana prolongada na ausência de estímulo (O'DONNELL; SHELTON, 2012).

No quadro a seguir, estão representados os custos mensais do tratamento com cada um dos medicamentos analisados. O custo mensal foi calculado considerando-se a dose diária definida do medicamento segundo a Organização Mundial de Saúde e a média dos preços de fábrica dos medicamentos genéricos, em dose unitária, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As médias dos preços unitários foram multiplicadas por 30 para a obtenção dos valores mensais. O medicamento trazodona não possui apresentação genérica, assim, o valor refere-se ao medicamento de referência Donaren®, o único disponível no mercado.

Tabela 1. Custo do tratamento inicial mensal com duloxetina, fluoxetina, venlafaxina e trazodona.

Medicamento	Apresentação	Dose Diária Definida*	Custo do tratamento inicial (R$/mensal)**
Avaliados			
venlafaxina	Cápsulas/comprimido revestido***	75mg#	R$ 69,00
trazodona (Donarem®)	Comprimido revestido/ liberação retardada	300mg	R$115,98
duloxetina	Cápsulas	60mg	R$ 139,28
Disponível no SUS			
fluoxetina	Cápsulas/comprimido revestido***	20mg	R$37,55

*Dose diária definida segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2015).
** Valores calculados com base na média dos preços de fábrica (ICMS 0%) dos medicamentos genéricos disponíveis no mercado. (ANVISA, 2015).
***Apresentações disponíveis no mercado.
#Dose inicial recomendada para tratamento da TDM segundo fabricantes (ANVISA, 2015).

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca por revisões sistemáticas (RS) foi conduzida nas bases Medline (via Pubmed), *The Cochrane Library*, LILACS e CRD (*Centre for Reviewsand Dissemination*) utilizando-se as estratégias de busca descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Busca bibliográfica realizada em 04/02/2015

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
Medline (via Pubmed)	((("Depressive Disorder"[Mesh] OR (((((Depressive Disorder[Title/Abstract] OR Depressive Neurosis[Title/Abstract]) OR Endogenous Depression[Title/Abstract]) OR Depressive Syndrome[Title/Abstract]) OR Neurotic Depression[Title/Abstract]) OR Unipolar Depression[Title/Abstract]))))) AND ((((((((((((((duloxetine[Title/Abstract]) OR duloxetine[MeSH Terms]) OR cymbalta[MeSH Terms]) OR cymbalta[Title/Abstract]) OR venlafaxine[MeSH Terms]) OR venlafaxine[Title/Abstract]) OR effexor[MeSH Terms]) OR effexor[Title/Abstract]) OR efexor[MeSH Terms]) OR efexor[Title/Abstract]) OR trazodone[MeSH Terms]) OR trazodone[Title/Abstract]) OR donaren[MeSH Terms]) OR donaren[Title/Abstract]) Filters: Meta-Analysis OR systematic Reviews	165
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	(Depressive disorder) AND (duloxetine OR venlafaxine OR trazodone) Filter: Reviews (DARE)	71
LILACS	(mh:(depressive disorder)) OR (tw:(depressive disorder)) AND (tw:(duloxetine OR Cymbalta OR venlafaxine OR effexor OR efexor OR trazodone OR donaren))	38
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees #2 depressive disorder:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3 #1 or #2 #4 duloxetine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5 cymbalta:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 #4 or #5 #7 "venlafaxine":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8 effexor:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9 efexor:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10 #7 or #8 or #9 #11 MeSH descriptor: [Trazodone] explode all trees #12 trazodone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13 #11 or #12 #14 #6 or #10 or #13 #15 #3 and #14 Filters: Cochrane Reviews, Other reviews	14

Foram pesquisadas também recomendações sobre o uso dos medicamentos nos websites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e das agências internacionais *National Institute for Clinical Excellenceand Health* (NICE/Reino Unido), *National Healthcare Service* (NHS/ Reino Unido), *Canadian Agency for Drugsand Technologies in Health* (CADTH/Canadá), Food and Drug Administration (FDA/EUA), Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS/Espanha) e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC /Austrália).

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram consideradas para inclusão revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que avaliassem o uso dos antidepressivos de segunda geração (duloxetina, venlafaxina e trazodona) para o tratamento da depressão maior, comparado ao uso da fluoxetina, em pacientes adultos e que avaliássemos desfechos eficácia, eventos adversos e/ou tolerância ao tratamento.

Os critérios de exclusão foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; estudos piloto, de fase I ou II; avaliações exclusivamente econômicas; apenas resumos), tipo de intervenção (avaliação com outras classes de medicamentos; comparação de vários medicamentos com mesmo mecanismo de ação sem distinção de efeitos característicos de cada medicamento) e tipo de pacientes (estudos em pacientes com diagnóstico de outros transtornos mentais, outras comorbidades graves ou que incluam exclusivamente outra população no estudo como crianças, idosos e mulheres após período gestacional).

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicatas e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 34 estudos para avaliação. Após leitura completa, foram selecionados 12 artigos para inclusão (**Figura 1**).

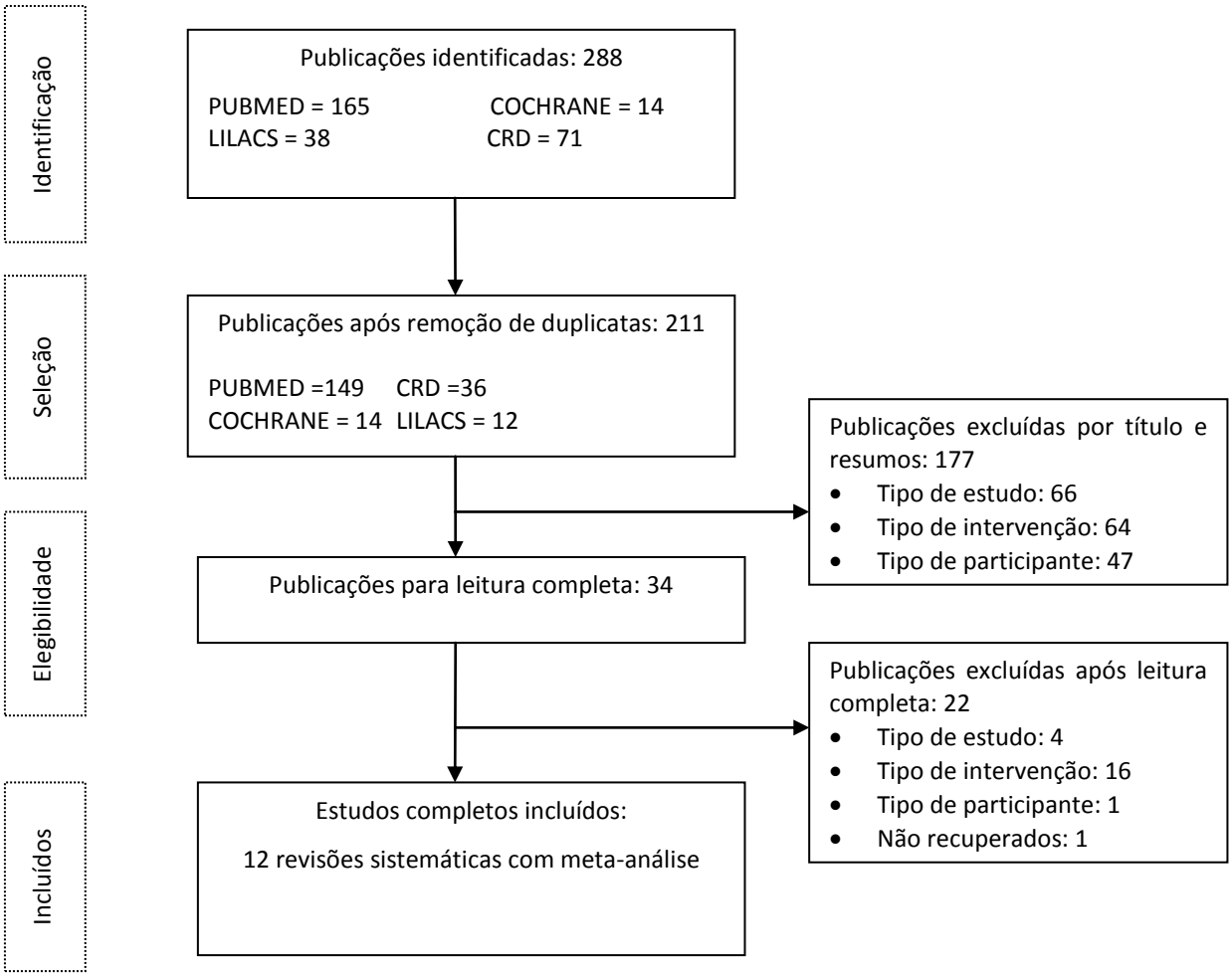

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC.

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GUYATT *et al*., 2008). Uma sistematização da avaliação da qualidade dos estudos selecionados pode ser visualizada na tabela 3. O desfecho avaliado como crítico para o julgamento foi a resposta da eficácia do medicamento, descrita pelos autores como a redução de, pelo menos, 50% do escore na escala HAM-D ou na escala MADRS.

Todas as revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada, busca adequada em bases de dados e metodologia reprodutível. Grande parte dos estudos apresentou evidência direta. Apenas Smith *et al.* (2002) apresentaram resultados não significativos para o desfecho primário.

A fim de avaliar a qualidade dos estudos os autores utilizaram diferentes métodos. Nos estudos de Cipriani *et al*. (2006, 2009 e 2012) foi utilizada a ferramenta da Colaboração Cochrane; nos estudos de Gartlehner *et al.* (2008) e Magni *et al.* (2013) foi utilizado o sistema GRADE; *Schueler et al*. (2011) utilizou tabelas padronizadas desenvolvidas pelo *German Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG); Naudet *el al. (2013)* utilizou um instrumento padronizado do Joanna Briggs Institute. Hansen *et al*. (2005) utilizaram as ferramentas do *US Preventive Services Task Force* ou *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*. Os demais estudos avaliaram a qualidade de acordo com os critérios de randomização, alocação e cegamento, no entanto não relataram qual método foi utilizado na avaliação da qualidade.

De forma geral, a qualidade dos estudos variou de moderada a muito baixa. Os estudos classificados com a qualidade da evidência muito baixa apresentaram várias limitações, Smith *et al*. (2002) incluiu alguns estudos com informações insuficientes (apenas dados do resumo) e utilizou um critério não padronizado para elegibilidade dos participantes do estudo. Cipriani *et al*. (2009) apresentaram evidência direta e indireta e também não informaram o critério utilizado para diagnóstico da depressão.

Na revisão sistemática de Hansen *et al*. (2005) foram incluídos um número reduzido de estudos de baixa qualidade.

As revisões sistemáticas de Gartlehner *et al.*(2008), Cipriani *et al.* (2006 e 2012), Magni *et al.*(2013) e Naudet *et al.* (2013) apresentaram qualidade de evidência baixa, por provavelmente possuírem viés de publicação. A revisão de Bauer *et al.* (2009) também obteve a mesma classificação, uma vez que apresentou algumas limitações como a inclusão na meta-análise de um estudo aberto e outro sem informação de cegamento dos participantes, além de utilizar dados extraídos de resumos e não de pacientes individuais, dificultando a identificação e extração, por isso também apresentou resultados imprecisos.

Weinmann et al. (2008), *Schueler et al*. (2011) e *Silva et al.* (2012) apresentaram resultados consistentes e algumas limitações. O estudo de *Weinmann et al.* incluiu um pequeno número de estudos que relataram desfechos primários em escalas compostas (HAM-D ou MADRS associada a outra escala) além de não divulgar a versão do critério de diagnostico utilizado para a inclusão dos participantes. No estudo de Schueler et al. não foi possível extrair os resultados da meta-análise sobre a remissão de resposta (duloxetina vs. venlafaxina) em função de tabelas incompletas inseridas no artigo, este estudo apresenta validade externa contestada por limitar-se a um pequeno período de tratamento. No estudo de Silva et al. utilizou apenas estudos publicados e disponíveis em domínio público, e muitos destes estudos incluídos não relataram a dose média dos antidepressivos impossibilitando conclusões relacionadas a influência da dose nos resultados obtidos. Tais limitações contribuíram para a classificação da qualidade de evidência como moderada.

Dentre os estudos que compararam o medicamento venlafaxina *versus* a fluoxetina, todos geraram uma recomendação fraca a favor da venlafaxina para o desfecho primário de eficácia, por meio da resposta, exceto o estudo de Weinmann *et al.* (2008) que apresentou esta recomendação apenas no desfecho de remissão. O estudo de *Smith et al.* (2002), favorece venlafaxina, quando comparada a trazodona.

Além da avaliação da qualidade metodológica, as fontes de financiamento foram identificadas para verificar potenciais fontes de viés (Quadro 3). Considerou-se que havia conflito de interesse no estudo quando houvesse comentário sobre conflito de interesses, informações sobre fontes de financiamentos pela indústria ou quando houvesse algum vínculo dos autores do estudo com a indústria farmacêutica. Dentre os estudos inclusos neste parecer, apenas o estudo de Weinmann *et al.* declarou não haver conflito de interesse.

Tabela 3. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas. *Continua.*

ITENS*/ Estudo	Smith *et al.* (2002)	Hansen *et al.* (2005)	Cipriani *et al.* (2006)	Gartlehner *et al.* (2008)	Weinman *et al.* (2008)	Bauer et al. (2009)
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
Livre de viés de publicação?	Provavelmente Sim	Provavelmente Não	Provavelmente Não	Provavelmente Não	Provavelmente Sim	Sim
Qualidade da evidência	D	D	C	C	B	C
Nível de recomendação	↑? Favorece venlafaxina	↑? Favorece venlafaxina	↑? Favorece venlafaxina	↑? Favorece venlafaxina	NA Favorece Venlafaxina	↑? Favorece venlafaxina
Comparador	trazodona	fluoxetina	fluoxetina	fluoxetina	fluoxetina venlafaxina	fluoxetina

*Itens considerados para a avaliação GRADE; NR: Não relata; A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa. ↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia. NA: Não se Aplica (Resultados não significativos para o desfecho crítico).

Tabela 3. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas. *Continuação.*

ITENS*/ Estudo	Cipriani *et al*. (2009)	Schueler *et al*. (2011)	Cipriani *et al*. (2012)	Silva *et al*. (2012)	Magni *et al*. (2013)	Naudet *et al*. (2013)
Evidência direta?	Direta e Indireta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Livre de viés de publicação?	Provavelmente Não	Provavelmente Sim	Provavelmente Não	Sim	Provavelmente Não	Não
Qualidade da evidência	D	B	C	B	C	C
Nível de recomendação	↑? Favorece venlafaxina	NA Favorece Venlafaxina	NA Favorece Venlafaxina	↑? Favorece venlafaxina	↑? Favorece venlafaxina	↑? Favorece Venlafaxina
Comparador	fluoxetina	duloxetina venlafaxina	duloxetina venlafaxina	fluoxetina	fluoxetina	fluoxetina

*Itens considerados para a avaliação GRADE; NR: Não relata; A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa. ↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia. NA: Não se Aplica (Resultados não significativos para o desfecho crítico).

Quadro 3. Avaliação quanto a presença de conflitos de interesse nos estudos incluídos.

ITENS*/ Estudo	**Smith *et al.* (2002)**	**Hansen *et al.* (2005)**	**Cipriani *et al*. (2006)**	**Gartlehner *et al.* (2008)**	**Weiman *et al*. (2008)**	**Bauer et al. (2009)**
Conflito de interesse	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM
Fonte de Financiamento	Wyeth, Laboratories	Pfizer,GlaxoSmithKline, Robert Wood, Johnson Foundation and the Agency for Healthcare Research and Quality.	GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Sanofi -Aventis	GlaxoSmithKline, , Pfizer.	German Institute for Quality and Efficiencyin Health Care (IQWiG).	Wyeth Pharma, GlaxoSmithKline, Eli Lilly & Company and AstraZeneca.
Conflito de interesse	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Fonte de Financiamento	GlaxoSmithKline, Sanofi -Aventis, Bristol Myers, Squibb	(IQWiG). Astra-Zeneca, GlaxoSmithKline and AFFECTIS Pharmaceuticals AG	Asahi Kasei, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Mochida, MSD, Otsuka, Pfizer, Shionogi and Tanabe-Mitsubishi.	Sun Pharma, India.	Asahi Kasei, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Mochida, MSD, Otsuka, Pfizer, Shionogi and Tanabe-Mitsubishi.	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Sanofi-Aventis, Servier, Pierre-Fabre, MSD, Lilly, Janssen-Cilag, Otsuka, Lundbeck, Genzime, Roche and BMS, AstraZeneca.

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

7.1. Descrição dos estudos

Smith *et al*. (2002) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu 32 estudos comparando a eficácia e tolerância da venlafaxina contra medicamentos ISRS e outros antidepressivos. A eficácia foi verificada pela resposta e remissão ao observar a diminuição dos escores na escala de depressão utilizada. Foi definida como resposta a diminuição de pelo menos 50% do escore nas escalas MADRS, HAM-D ou CGI, e remissão definida como um alcance do escore ≤8 na escala HAM-D.Os pesquisadores realizaram busca manual para inclusão de estudos não publicados. Foram incluídos apenas pacientes adultos com depressão maior (critério DSM-IV ou consenso clínico entre especialistas da área). Para o desfecho de resposta, doze estudos compararam venlafaxina e fluoxetina e dois estudos compararam venlafaxina e trazodona. Para o desfecho de remissão, dez estudos avaliaram venlafaxina e fluoxetina.

Hansen *et al.* (2005) realizaram uma revisão sistemática para comparar a eficácia, segurança e tolerância dos medicamentos antidepressivos de segunda geração. Dentre os 46 ECR incluídos na meta-analise, seis estudos, (1.557 participantes) realizaram comparações entre a venlafaxina e fluoxetina para o desfecho de eficácia. A eficácia dos medicamentos foi mensurada pela diminuição de, pelo menos, 50% do escore na escala HAM-D ou na escala MADRS. Para avaliar a segurança e a tolerabilidade foram incluídos ensaios clínicos de comparação direta, ensaios controlados com placebo e estudos observacionais com grandes amostras (mínimo de 100 participantes) com duração de pelo menos um ano. Grande parte dos estudos incluídos na avaliação da segurança e tolerância acompanharam os pacientes em um período inferior a doze semanas.

Cipriani et al. (2006) realizaram uma revisão sistemática de ECR para avaliar a eficácia e tolerância da fluoxetina frente a outros antidepressivos no tratamento da TDM. Foram incluídos 131 ECR, sendo que nove compararam a fluoxetina com venlafaxina. A busca foi realizada em diversas bases de dados, inclusive a busca manual. Os estudos

compararam a eficácia dos medicamentos utilizando três medidas: a diminuição de, pelo menos, 50% do escore na escala HAM-D; a média dos escores segundo as escalas HAM-D ou MADRS ao final do estudo e a resposta de acordo com a definição dos autores. Os autores também avaliaram a taxa de abandono ao tratamento durante o estudo.

Gartlehner et al. (2008) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise sobre pacientes adultos que fizeram uso de algum dos doze antidepressivos avaliados (bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtrazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina, trazodona ou venlafaxina) no período mínimo de seis semanas. A busca ocorreu de 1980 até abril de 2007 e incluiu no total 203 estudos. A avaliação da eficácia incluiu 80 ECR de boa e média qualidade e apresentou resultados de comparações diretas e indiretas entre venlafaxina e fluoxetina, no tratamento da fase aguda do TDM. Para a análise dos eventos adversos foram acrescentados 42 estudos experimentais ou observacionais. Quinze meta-análises avaliaram os eventos adversos de náusea e vômito e seis estudos avaliaram sintomas de sonolência em comparações realizadas entre os antidepressivos de interesse.

Weiman *et al*. (2008) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise que comparou o efeito da venlafaxina com outros antidepressivos (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina ou sertralina) em pacientes adultos e idosos, diagnosticados com depressão, acompanhados por um período mínimo de seis semanas. A busca incluiu 17 estudos sendo que dez estudos compararam a eficácia da venlafaxina com a fluoxetina. As medidas utilizadas para avaliar a eficácia foram remissão e resposta. Oito estudos (n=1707 pacientes) avaliaram a remissão e dez (n= 2.088 pacientes) avaliaram a resposta.

Bauer *et al*. (2009) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise, incluindo ECR concluídos até a abril de 2007 que comparavam venlafaxina com outros fármacos antidepressivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram,

bupropriona, mirtazapina, moclobemida, reboxetina e trazadona) ou placebo. O critério de elegibilidade dos participantes incluiu pacientes adultos e idosos, diagnosticados com TDM. Foram incluídos 63 ensaios clínicos, no qual dezessete estudos compararam a eficácia da venlafaxina com a fluoxetina e dois estudos compararam a eficácia da venlafaxina com a trazodona. Para avaliação da eficácia foi utilizada a medida de resposta, definida como uma redução de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D e a medida de remissão, definida como a obtenção de um escore ≤7 HAM-D. O estudo ainda avaliou o índice de desistência por todas as causas, por efeitos colaterais ou por ineficácia.

Ciprian*et al.* (2009) avaliaram 117 estudos (25.928 pacientes) no período de 1991 a 2007 quanto à eficácia e aceitabilidade de 12 antidepressivos considerados da nova geração, utilizando a fluoxetina como medicamento comparador. Incluíram artigos da busca e consultaram grupos registrados de pesquisa Cochrane. Foram incluídos pacientes com depressão pelo período médio de oito semanas de tratamento. Na avaliação entre venlafaxina e fluoxetina foram incluídos doze ensaios clínicos (n= 2.446 participantes) realizando comparações diretas e indiretas. Para avaliar a eficácia considerou-se a diminuição de, pelo menos, 50% no escore HAM-D, MADRS ou CGI (prioridade para escala HAM-D). O estudo avaliou também a aceitabilidade, definida como número de pacientes que interromperam o tratamento por qualquer motivo durante as primeiras oito semanas.

Schueler *et al*. (2011) conduziram uma revisão sistemática com meta-analise, comparando duloxetina a outros antidepressivos. Na comparação direta entre duloxetina e venlafaxina foram incluídos dois estudos, com o total de 836 pacientes, na faixa etária entre 41 e 45 anos de idade, diagnosticados principalmente com depressão moderada. Os desfechos considerados foram: remissão e resposta (eficácia antidepressiva), bem como interrupção do tratamento devido a eventos adversos (tolerabilidade). Na maioria dos estudos, a resposta foi definida como uma redução de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D ou MADRS, e a remissão foi definida como a obtenção de um escore HAM-D ≤ 7 ou escores MADRS ≤ 10 ou 12.

Ciprianiet *al*. (2012) conduziram uma revisão sistemática com meta-analise, para avaliar a eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade da duloxetina em comparação com outros antidepressivos, na fase aguda do tratamento da TDM. Foi realizada busca em várias bases de dados, incluindo busca manual resultando na inclusão de 16 ECR (5.735 participantes). Os participantes elegíveis eram de ambos os sexos, possuíam 18 anos ou mais com diagnóstico primário de depressão. Foram avaliados os desfechos de eficácia, por meio da diminuição de 50% na escala de depressão, e abandono por eventos adversos. Dentre as várias comparações realizadas entre duloxetina *vs.* fluoxetina e duloxetina *vs.* venlafaxina, três ECR avaliaram a eficácia medindo a falha na resposta ao tratamento. A aceitabilidade foi verificada medindo o abandono do tratamento em quatro ECR e a tolerabilidade foi avaliada por meio da observação de episódios de ansiedade, constipação, diarreia, tontura, cefaleia, náusea e vômito entre os pacientes incluindo uma média de quatro ECR em cada comparação.

Silva *et al*. (2012) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia e a tolerabilidade da venlafaxina. Utilizando apenas os dados de estudos completos disponíveis em domínio público. Foram incluídos 26 ECR com pacientes adultos diagnosticados com TDM. Destes estudos, quatorze avaliaram a eficácia comparativa entre venlafaxina e fluoxetina. Para avaliar eficácia, foi utilizada a medida de remissão que considerou escore de ≤8 ou ≤7 para a escala HAM ou entre 6 e 10 para escala MADRS e a medida de resposta foi definida como a diminuição de 50% nos escores HAM ou MADRS.

Magni *et al.* (2013) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise, que incluiu 171 RCT (n= 24868), sendo que 21 deles comparou a eficácia da fluoxetina contra venlafaxina, duloxetina ou trazodona. Foram incluídos pacientes adultos diagnosticados com depressão e tratados em média por seis semanas com os antidepressivos. A busca foi realizada em diversas bases de dados no período de 2005 a março de 2012 sem restrição por idioma. Foram pesquisados ainda ensaios clínicos registrados e em andamento e publicações da área por busca manual. A eficácia dos medicamentos foi mensurada por meio da diminuição de, pelo menos, 50% do escore

na escala HAM-D. A revisão avaliou como desfecho primário a eficácia e como desfecho secundário a aceitabilidade do tratamento (taxas de abandono). Na comparação fluoxetina e venlafaxina foram utilizados doze estudos totalizando 3.387 participantes.

A revisão sistemática de Naudet *et al*. (2013) avaliou a eficácia da fluoxetina e da venlafaxina em paciente diagnosticados com TDM, conforme classificação DSM IV, DSM IV-R, DSM III, DSM III-R, ICD 10. Foram incluídos 49 estudos, destes oito realizaram comparações diretas entre a fluoxetina e venlafaxina para o desfecho de eficácia. A eficácia foi mensurada pela diminuição de pelo menos 50% nos escores HAM-D ou MADRS (resposta) e pelo alcance da pontuação ≤7 na escala HAM-D ou ≤12 na escala MADRS (remissão).

7.2. Resultados

Os resultados das comparações avaliadas nas revisões sistemáticas incluídas foram esquematizados na tabela 4 e os resultados detalhados apresentados na tabela 5. A seguir, foram descritos os resultados de eficácia (desfecho primário) e a aceitabilidade e tolerabilidade (desfechos secundários).

7.2.1. Resultados de eficácia

Para avaliar o resultado de eficácia, observou-se a resposta e remissão dos valores das escalas validadas para mensuração da depressão (HAM-D, MADRS e CGI). A resposta é representada pela redução de, pelo menos, 50% nos escores das escalas entre os valores obtidos no período inicial e final de acompanhamento. Já a remissão representa a diminuição nos valores dos escores das escalas atingindo, pelo menos, uma pontuação final determinada para cada escala. Este valor varia entre os estudos e neste parecer considerou-se valores iguais ou inferiores a 8 ou 7 para a escala HAM-D e 10 ou 12 para a escala de MADRS.

Todos os estudos expressaram o desfecho primário de eficácia pela resposta e cinco deles, adicionalmente à resposta foi incluída a taxa de remissão. Dentre os 12 estudos incluídos, nove apontaram superioridade da venlafaxina em detrimento à fluoxetina.

A estimativa do tamanho do efeito entre os grupos venlafaxina e fluoxetina variou entre 1,12 e 1,36, indicando de 12 a 36% mais resposta para os pacientes tratados com venlafaxina, entretanto, os intervalos de confiança obtidos aproximam-se do valor 1,0 (linha de efeito e não efeito) ou apresentam intervalos largos, podendo levar ao questionamento da real superioridade de um medicamento sobre o outro sobretudo quando refere-se apenas às primeiras semanas de tratamento do TDM.

O Risco Relativo (RR) ou Odds Ratio (OD) e Intervalo de Confiança 95% (IC95%) obtidos para os estudos foram de: OR=1,36 (1,14-1,62) em Cipriani *et al.*(2009), OR=1,29 (1,10-1,51) em Magni *et al.*(2013), OR=1,28 (1,05-1,55) em Silva *et al.*(2012), RR=1,21 (1,01-1,24) em Gartlehner *et al.* (2008), OR=1,16 (1,01-1,33) em Bauer, *et al.* (2009), RR=1,12 (1,02-1,23) em Hansen, *et al.*(2005). Weinmann *et al.*(2008), apresentou resultados não significativos para a resposta, mas significativos para a remissão, RR=1,11 (1,03-1,20). Os resultados de remissão de Naudet *et al.*(2013) também representaram superioridade da venlafaxina, OR= 0,80 (0,68-0,93) e o estudo Cipriani *et al.*(2006) concordou com estes resultados utilizando inclusive, um intervalo de confiança ainda mais rigoroso (IC 99%), RR=1,17 (1,03-1,33) (Tabela 5).

7.2.2. Aceitabilidade

A aceitabilidade foi denominada pela maioria dos autores como as taxas de abandono ao tratamento por qualquer motivo, abandono em função de eventos adversos ou abandono por ineficácia do medicamento.

Os estudos de Magni *et al.*(2013) e de Cipriani *et al.* (2006; 2009 e 2012) avaliaram como desfecho o abandono do tratamento por qualquer motivo. Apenas o estudo de Cipriani *et al. (2012)* apontou resultados desfavoráveis ao medicamento duloxetina utilizando como comparador a venlafaxina, OR= 1,56 (1,14-2,15), os demais estudos

não apresentaram resultados estatisticamente significantes na comparação duloxetina *vs*. fluoxetina ou venlafaxina *vs*. fluoxetina. O abandono por ineficácia foi verificado apenas no estudo de Cipriani, *et al.* 2012 e não apontou diferença entre a duloxetina e a venlafaxina (Tabela 5).

A taxa de abandono por eventos adversos foi verificada nos estudos de Cipriani *et al.* (2012) e Schueler *et al.* (2001) e demonstraram resultados desfavoráveis à duloxetina. Os resultados do primeiro estudo indicaram taxa de abandono maior para a duloxetina na comparação com a fluoxetina, OR=1,93 (1,23-3,01) e os resultados do segundo estudo indicaram maiores taxas para a duloxetina quando comparada com a venlafaxina, OR=1,79 (1,16-2,78) (Tabela 5)

7.2.3. Tolerância

A incidência de alguns eventos adversos associado ao uso dos antidepressivos deste parecer foi relatada em três estudos. O estudo de Hansen *et al.*(2005) comparou a incidência de alguns eventos adversos em paciente em uso de venlafaxina, duloxetina e fluoxetina. Maiores incidências de náusea 31,0% (27,4%–34,0%) e tontura 15,7% (7,9-24,4) foram observadas em pacientes em uso de venlafaxina (Tabela 5)

O estudo de Gartlener *et al*. (2005) reafirma a associação do sintoma de náusea ao medicamento venlafaxina quando comparado a outros medicamentos ISRS, 33% (25%–43%)*vs*. 22% (16%–24%) e ainda ressalta maior incidência de sono nos usuários do medicamento trazodona em relação a este mesmo grupo de medicamentos 42% (19%–64%) *vs*. 25% (3%–46%) (Tabela 5)

O estudo de Cipriani *et al. (2012)* analisou a incidência de diversos eventos adversos em mais de 60 comparações e não encontrou resultados estatisticamente significantes para a maioria deles. Os resultados relatados nos estudos de Gartlehner *et al*. (2008) foram inconclusivos ou não significantes para os seguintes eventos adversos avaliados: suicídio ou ideias suicidas, convulsões, eventos cardiovasculares e síndrome serotoninérgica (Tabela 5).

Tabela 4. Tabela resumo dos principais desfechos avaliados e seus resultados

ESTUDO	PRINCIPAIS DESFECHOS			
	EFICÁCIA Por alteração dos valores nas escalas de Depressão (HAM-D ou MADRS ou CGI)		ACEITABILIDADE (Abandono) (1) Por qualquer motivo (2) Eventos adversos (3) Ineficácia	TOLERÂNCIA (Eventos Adversos)
	Resposta Redução de 50% nos valores iniciais	Remissão* Redução nos valores das escalas		
Smith *et al*. (2002)	Favorece venlafaxina (Comparador trazodona)	Favorece venlafaxina (Comparador trazodona)	-	-
Hansen *et al*.(2005)	Favorece venlafaxina (Comparador fluoxetina)	-	-	Desfavorece venlafaxina (Náusea e Tontura)
Cipriani *et al*.(2006)	Favorece venlafaxina (Comparador fluoxetina)	-	(1) NS	-
Gartlehner *et al*.(2008)	Favorece venlafaxina (Comparador fluoxetina)	-	-	Desfavorece venlafaxina (Náusea) Desfavorece trazodona (Sonolência)
Weinmann *et al*.(2008)	NS (venlafaxina *vs.*fluoxetina)	Favorece venlafaxina	-	-
Bauer *et al*.(2009)	Favorece venlafaxina (Comparador fluoxetina)	Favorece venlafaxina (Comparador fluoxetina)	-	-
Magni *et al*.(2013)	Favorece venlafaxina (Comparador fluoxetina)	-	(1) NS	
Cipriani *et al*.(2009)	Favorece venlafaxina (Comparador fluoxetina)	-	(1) NS	-
Schueler *et al*.(2011)	NS (Duloxetina *vs.*venlafaxina)	-	(1) Desfavorece duloxetina (Comparador venlafaxina)	-
Cipriani *et al*.(2012)	NS (Duloxetina *vs.*fluoxetina) NS (Duloxetina *vs.*venlafaxina)	-	(1) Desfavorece duloxetina (Comparador venlafaxina) (2) Desfavorece duloxetina (3) NS	Ansiedade/agitação, constipação, diarreia, Tontura, Dor de cabeça, náusea e vômito e outros eventos - NS
Silva *et al.(*2012)	Favorece venlafaxina (Comparador fluoxetina)	NS	-	-
Naudet *et al*.(2013)	Favorece venlafaxina (Comparador fluoxetina)	Favorece venlafaxina (Comparador fluoxetina)	-	-

*Ponto final da escala de acordo com critério definido pelos autores. NS: Não Significativo

DOI: 10.13140/RG.2.1.2120.5845

7.3.Avaliações de Tecnologias de Saúde e guias terapêuticos

De acordo com o *National Health Service* (NHS), sistema de saúde britânico, os medicamentos Inibirores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) são os antidepressivos mais prescritos. São geralmente preferidos em relação a outros antidepressivos por causarem menos efeitos adversos e menor gravidade em um quadro de overdose. Os IRSN foram concebidos como uma alternativa mais eficaz no tratamento da depressão frente ao ISRS. No entanto, a evidência de que IRSN são mais eficazes no tratamento da depressão é incerto. Atualmente o NHS não demonstra nenhuma evidência que diferencie a eficácia destes medicamentos (NHS, 2015).

O *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) publicou um guia em 2009 sobre o tratamento da depressão, concluiu que os medicamentos ISRS, tais como fluoxetina, sertralina, citalopram ou escitalopram costumam ser prescritos como primeira escolha por serem tão efetivos quanto os outros antidepressivos e apresentam uma relação risco-benefício favorável e menores efeitos adversos que as outras classes (NICE, 2009). Neste guia, não há clara recomendação de superioridade terapêutica entre os medicamentos da classe dos ISRS. Caso seja necessária mudança de medicamento, deve-se considerar inicialmente um ISRS diferente. Venlafaxina é recomendada como segunda linha de tratamento apresentar problemas relativos a eventos adversos e tolerabilidade em diversas condições clinicas.

A publicação ressalta que o tratamento deve levar em conta a opinião do paciente, bem como dos familiares e dos cuidadores, além da necessidadede de adequada orientação ao paciente sobre o risco e a natureza dos sintomas de descontinuação com todos os antidepressivos. Dentre os antidepressivos citados neste guideline, destacam-se informações importantes acerca de eventos adversos mais comuns, que devem ser ponderados na escolha do tratamento. O uso de venlafaxina está associado a um maior risco de morte por overdose e pode corresponder a maior risco para pacientes mais graves. Doses mais elevadas de venlafaxina podem exacerbar arritmias cardíacas levando a necessidade de monitorar a pressão arterial. Há também possível exacerbação da hipertensão com o uso da venlafaxina e duloxetina.

As *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS) da Espanha publicaram um guia de prática clínica em 2008 para o manejo clínico da depressão maior. Neste guia, os medicamentos ISRS são recomendados como primeira linha no tratamento do TDM moderado a grave. No caso do medicamento não ser tolerado, é recomendada a alteração para medicamento do mesmo grupo. Medicamentos de uma geração mais recente podem ser usados em caso de intolerância aos ISRS e a venlafaxina deve ser considerada como a segunda linha de tratamento. Assim como o NICE, ressalta que o uso de venlafaxina está associado a maiores taxas de abandono, necessita de monitorização dos níveis de pressão arterial e sua sobredose é mais perigosa (AUnETS, 2008).

Em um boletim da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) que avaliou vários medicamentos antidepressivos, os autores concluíram que os medicamentos apresentam resultados clínicos por vezes similares em alguns medicamentos e superiores para outros em comparação ao efeito do placebo. As maiores diferenças entre os antidepressivos estão relacionadas a incidência de eventos adversos e custo do tratamento, refletindo na adesão e tolerância do paciente ao tratamento do TDM. Considerando que todos os medicamentos apresentam efeitos adversos, a publicação sugere que o tratamento do TDM não deve ser realizado apenas com o uso de medicamentos e, quando esta alternativa é necessária, que seja realizada uma escolha pautada na eficácia, segurança e custo do antidepressivo, a fim de contribuir para seu uso racional (BRATS, 2012).

8. RECOMENDAÇÕES

Os estudos que comparam a eficácia e segurança dos medicamentos antidepressivos estão mais focados na comparação entre as diferentes classes ou gerações destes medicamentos. O número de comparações individuais entre os medicamentos da segunda geração ainda é reduzido. Foram encontradas doze revisões sistemáticas que comparavam os medicamentos de interesse: venlafaxina, duloxetina e trazodona. Todavia foram poucos os estudos abordando comparações com duloxetina e trazodona, sendo que em nenhum dos estudos incluídos estes dois medicamentos foram comparados com fluoxetina.

Nestes estudos, a eficácia dos medicamentos foi mensurada por meio de escalas padronizadas que indicavam a resposta e/ou remissão ao tratamento. Os desfechos secundários, relativos a segurança dos medicamentos, foram conduzidos de acordo com critérios específicos de cada estudo, incluindo estudos experimentais e observacionais. O período de acompanhamento dos participantes para o desfecho de eficácia correspondeu, em média, às primeiras oito semanas de tratamento. Sabendo que o evento de depressão dura em média 20 semanas, estes resultados podem apresentar limitações ou retratar uma diferença relacionada apenas ao período inicial do tratamento.

Os resultados obtidos nesta análise indicaram uma discreta superioridade da venlafaxina frente à fluoxetina para o desfecho de eficácia. Em outras comparações entre os próprios medicamentos antidepressivos da segunda geração, o número reduzido de estudos ou resultados não significativos impossibilitam algum tipo de conclusão. Para os desfechos secundários, grande parte dos estudos apresentou resultados não significantes ou levemente desfavoráveis à duloxetina ou venlafaxina. Maiores taxas de abandono foram associadas ao uso da duloxetina e maior incidência de eventos adversos à venlafaxina comparados à fluoxetina. Convém ressaltar que os intervalos de confiança obtidos nestes resultados se aproximam do valor 1,0 (linha de efeito e não efeito) ou apresentam intervalos largos, podendo levar ao questionamento da real superioridade de um medicamento sobre o outro.

Os estudos incluídos nas revisões sistemáticas não apresentaram bons níveis de qualidade, além de diversas inconsistências e limitações. Isso contribuiu para que na avaliação da qualidade as revisões sistemáticas obtivessem conceito baixo e fraca recomendação a favor da venlafaxina. Apenas um dos estudos declarou inexistência de conflitos de interesse e todos apresentaram patrocínio de indústrias farmacêuticas. Além disso, dentre os estudos selecionados, foi identificado um grupo de pesquisadores responsáveis pela publicação de três artigos de baixa qualidade.

Considerando que a maioria das RS apresentou evidência de baixa qualidade e todas contribuíram para uma recomendação fraca a favor da venlafaxina, existe a necessidade de mais estudos que incrementem o nível de conhecimento sobre o tema e possibilitem estabelecer uma recomendação mais robusta sobre a eficácia dos antidepressivos de segunda geração no tratamento do TDM.

Embora os antidepressivos de segunda geração sejam medicamentos mais novos e terem sido desenvolvidos no intuito de superar a eficácia dos ISRS, muitos autores consideram que tais medicamentos não possuem diferenças clínicas significativas. Os guias terapêuticos encontrados indicam que os ISRS possuem eficácia comparável entre si e não fazem distinção entre os medicamentos. Eles indicam os ISRS (da qual a fluoxetina faz parte) como primeira linha de tratamento em função da eficácia comprovada, maior relação risco benefício, eventos adversos mais brandos. Como segunda alternativa, após falha dos medicamentos do grupo dos ISRS, a venlafaxina pode ser uma alternativa apesar da necessidade de melhor monitoramento de alguns pacientes (NHS, 2015; NICE, 2013; AUnETS, 2008; BRATS, 2012).

A escolha inicial do medicamento deve ser pautada em vários critérios como potenciais reações adversas e o custo do tratamento. Considerando a baixa qualidade da evidência dos resultados apresentados e o maior custo de tratamento frente às alternativas terapêuticas existentes, a fluoxetina ainda se apresenta como medicamento de primeira escolha para o tratamento do TDM em pacientes adultos, uma vez que sua eficácia é comparável às tecnologias avaliadas, com melhor tolerância. Ressalta-se que apesar de não ter sido objeto de comparação neste PTC

outros ISRS, tais como: sertralina, citalopram ou escitalopram parecem possuir eficácia comparável entre si. Os resultados de eficácia encontrados neste PTC apontam para a indicação da venlafaxina em caso de resposta inadequada ao tratamento com ISRS. Ao mesmo tempo em que o mecanismo de ação da venlafaxina parece estar relacionado a sua superioridade terapêutica, também estaria relacionado às suas limitações clinicas, principalmente em pacientes hipertensos e com problemas cardíacos.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta a banco de dados. Medicamentos. Disponível em < http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 28 de fevereiro de 2015.

AGENCIAS Y UNIDADES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITÁRIAS. AUnETS: Guía de Prática Clínica sobre El Manejo de La Depresión Mayor en El adulto. 2008. Disponível em:<http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/sinproyecto/107_avalia-gpc2006-06.pdf>. Acesso em 28 de fevereiro de 2015.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA): DSM V. Consulta ao Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, 2004. Disponível em: < http://www.dsm5.org/about/Pages/Default.aspx. Acesso em: 20 de julho de 2014.

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision (DSM-IV-TR), 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000 [G].

ANDRADE, L.*et al.* Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. 2014.

ANDRADE, L.*et al.* The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. International journal of methods in psychiatric research, v. 12, n. 1, p. 3-21, 2003.

BAUER, M.*et al.* The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, v. 259, n. 3, p. 172-185, 2009.

BECK, A. T. et al. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry, v. 6, p. 561–71, 1961

Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS). Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos. Ano VI nº 18 Março de 2012. Disponível em: http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Brats18.pdf>. Acesso em: 28 de fevereiro de 2015.

BRASIL. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). 8ed. Brasília:2013. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2013/outubro/21/rename-anexos-versao08-08-2013.pdf>. Acesso em 20 de fevereiro de 2015.

BROMET, E.*et al.* Cross-nationalepidemiologyof DSM-IV major depressiveepisode. BMC medicine, v. 9, n. 1, p. 90, 2011.

CBCD. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10.Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. Disponível em:<http//: www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.html>. Acesso em 20 de fevereiro de 2015.

CIPRIANI, A.; BARBUI, C.; BRAMBILLA, P. *et al.*: Are all antidepressants really the same? The case of fluoxetine: a systematic review. J Clin Psychiatry, v. 67, p. 850–864, 2006.

CIPRIANI, A.; FURUKAWA, T.A.; SALANTI, G.; GEDDES, J.R.; HIGGINS, J.P.; CHURCHILL, R. *et al*. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet, v. 373, p. 746–758, 2009.

CIPRIANI, A.*et al.* Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. The Cochrane Library, 2012.

CUNHA, J. Manual da versão em português das Escalas Beck. 1. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; RANG, H. P. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, c2007. 829p.

DE SILVA, V. A.; HANWELLA, R.Efficacy and tolerability of venlafaxine versus specific serotonin reuptake inhibitors in treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of published studies. International clinical psychopharmacology, v. 27, n. 1, p. 8-16, 2012.

FEIGHNER J. P.;ROBINS E.;GUZE S. B.; WOODRUFF R. A.; WINOKUR G. Diagnose criteria for use in psychiatry research. Arch Gen Psychiatry. 1972;26:56-63.

FLECK, Marcelo P. et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral) Revision of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression. Rev Bras Psiquiatr, v. 31, n. Supl I, p. S7-17, 2009.

FERRARI, A. J. *etal.*Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS Medicine, v. 10, n. 11, p. e1001547, 2013.

FORKMANN, T. *et al.*The clinical global impression scale and the influence of patient or staff perspective on outcome. BMC psychiatry, v. 11, n. 1, p. 83, 2011.

FREIRE, M. A; FIGUEIREDO, V. L. M.; GOMIDE, A.; JANSEN, K.; SILVA, R. A.; MAGALHÃES, P. V. S.; KAPCZINSKI, F. P. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J. bras. psiquiatr., v. 63 n. 4 , p. 281-289.

GARTLEHNER, G. *et al*. Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College. Ann Intern Med, v. 149, p. 734-750, 2008.

GOLAN, D. E. et al. Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia. 2 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GONÇALVES, D. A. *etal.*Brazilianmulticentre study of common mental disorders in primary care: rates and related social and demographic factors. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 30, n. 3, Mar. 2014 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2014000300623&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 28 de fevereiro de 2015.

GUYATT, G. H. *et al*. GRADE: going from evidence to recommendations. British Medical Journal, v. 336, n. 7652, p. 1049-1051, May 10 2008a. Disponível em: <Go toISI>://WOS:000256103300027 >. Acesso em 28 de fevereiro de 2015.

_____. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal, v. 336, n. 7654, p. 1170-1173, May 24 2008b. ISSN0959-535X. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000256420900039 >. Acesso em: 28 de fevereiro de 2015.

_____. GRADE: Incorporating considerations of resources use into grading. recommendations. British Medical Journal, v. 336, n. 7650, p. 924-926, Apr. 26 2008c. ISSN0959-8146. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000255540900028 >. Acesso em: 20 de fevereiro de 2015.

_____. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? British Medical Journal, v. 336, n. 7651, p. 995-999B, May 3 2008d. ISSN 0959-8146. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000255808400041 >. Acesso em: 20 de fevereiro de 2015.

HALVERSON, J.L, BIENENFELD, D. Depression. Medscape, 2011. Disponível em:<http://emedicine.medscape.com/article/286759-overview#showall>. Acesso em 28 de fevereiro de 2015.

HAMILTON, M. Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. V.23, n. 56, 1960. *Disponível em:< Disponível em:*http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol26/vol25/n5/index255.htm. Acesso em 20 de fevereiro de 2015.

HANSEN, R.A., GARTLEHNER, G., LOHR, K.N., GAYNES, B.N., and Carey, T.S. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. Ann Intern Med, v. 143, p. 415–426, 2005.

HARVEY, Anne T.; RUDOLPH, Richard L.; PRESKORN, Sheldon H. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. Archives of General Psychiatry, v. 57, n. 5, p. 503-509, 2000.

KESSLER, R. C. *et al.* Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. Depression and anxiety, v. 27, n. 4, p. 351-364, 2010.

KRISHNAN, R. Epidemiology, pathogenesis, and neurobiology of depression. In: UpToDate, Basow, DS(Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012. Disponívelem: < http://www.uptodate.com/contents/unipolardepression-in-adults-epidemiologypathogenesis-and-neurobiology>. Acesso em 28 de fevereiro de 2015.

MAGNI, L.R.; PURGATO, M.; GASTALDON, C.; PAPOLA, D.; FURUKAWA, T.A. *et al*. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database Syst Rev 7, CD004185, 2013.

MANSÚ, C. G. S. Tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo resistente com estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr): um estudo duplo-cego controlado. 2010. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MONTGOMERY, S.A.; ASBERG, M. New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*. v.134, n.382, 1979. *Disponívelem:<* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/444788>. Acesso em 20 de fevereiro de 2015.

MORENO, R. A. e MORENO, D. H. Escalas de Depressão de Montgomery &Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). Revista de psiquiatria clínica. São Paulo, v. 25 n. 5, Setembro 1998. Disponível em:<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol26/vol25/n5/index255.htm>. Acesso em 20 de fevereiro de 2015.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 21, p. 24-40, 1999.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH (NCCMH). Depression: the treatment and management of depression in adults (updated edition). British Psychological Society, 2010.

NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS) [site na Internet]. Disponível em: <http://www.nhs.uk/conditions/Antidepressant-drugs/Pages/Introduction.aspx>. Acesso em: 28 de fevereiro de 2015.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Depression:management of depression in primary and secondary care -NICE guidance. National Institute for Clinical Excellence, 2010.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE et al. Depression in adults: The treatment and management of depression in adults. NICE guideliine, v. 90, 2009.

NAUDET, F.*et al.*Which placebo to cure depression? A thought-provoking network meta-analysis. BMC medicine, v. 11, n. 1, p. 230, 2013.

O'DONNELl, J.M. e SHELTON, R. C. Tratamento farmacológico da depressão e dos transtornos de ansiedade. In: BRUNTON, L. L., CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C. Goodman e Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2012 cap. 15, p. 397.
RODRIGUES, M. J. O Diagnóstico de Depressão. Psicologia USP, v.11, n.1, 2000, pp.155-187.

SCHMIDT, M.I*etal.*Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. The Lancet, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SCHUELER, Y.-B. *etal.*A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. ActaPsychiatricaScandinavica, v. 123, n. 4, p. 247-265, 2011.

SHIP, J. A. *et al.* Safety and effectiveness of topical dry mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for polypharmacy-induced dry mouth. Journal of oral Rehabilitation, v. 34, n. 10, p. 724-732, 2007.

SMITH, D.*et al.* Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. The British journal of psychiatry, v. 180, n. 5, p. 396-404, 2002.

SNAITH, P**.** What do Depression Rating Scales Measure? *British Journal of Psychiatry* v.163 p. 283-298, 1993. *Disponível em:<* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8401956*>.* Acesso em 20 de fevereiro de 2015*.*

THOMSON MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA, 2014. Disponível em: <http://www.micromedex.com>. Acesso em: 28 de fevereiro de 2015.

VAN DE VELDE, S.; BRACKE, P.; LEVECQUE, K.Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. Social Science & Medicine, v. 71, n. 2, p. 305-313, 2010.

WEINMANN, S.; BECKER, T.; KOESTERS, M. Re-evaluation of the efficacy and tolerability of venlafaxine *vs.* SSRI: meta-analysis.Psychopharmacology, v. 196, n. 4, p. 511-520, 2008.

WHO. Global Health Estimates: Cause-specific mortality: Estimates for 2000–2012. Geneva, 2014. Disponível em:<http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html>. Acesso em 20 de fevereiro de 2015.

WILLIAMS, J. B. W. Clasificación psiquiátrica. Em KAPLAN, H.; SADOCK (Orgs),Tratado de Psiquiatria. Porto Alegre: ArtesMédicas, p. 231-257, 1999.

World Health Organization (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. 2014a. ATC/DDD Index 2008 Oslo [site na Internet].Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/>. Acessoem: 28 de fevereiro de 2015.

World Health Organization. The Global Burden of Disease 2004 Update.Geneva: WHO; 2008. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/> Acesso em: 28 de fevereiro de 2015.

ADENDO 1 – RESULTADOS DETALHADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Smith *et al*. (2002)	Revisão sistemática com meta-análise. 32 ECR incluídos. Pacientes adultos, maiores de 19 anos com diagnóstico de depressão (critério DSM IV ou consenso clínico)	**EFICÁCIA** **<u>Resposta</u>** **Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D, MADRS ou CGI.** venlafaxina *vs.* fluoxetina 12 ECR (n=2503) venlafaxina *vs. t*razodona 2 ECR (n=261) **<u>Remissão</u>** **Por diminuição dos escores na escala HAM-D ≤ 8** venlafaxina *vs.* fluoxetina 10 ECR (n=2121)	 OR 1,17(0,99-1,38) NS OR 1,88 (1,11-3,17) (Favorece venlafaxina) OR 1,42 (1,17-1,73) (Favorece venlafaxina)
Limitações: Inclusão de dados de resumos de congressos e não estudos completos (material não publicado). Um dos critérios de diagnóstico utilizado foi o consenso clínico, não há informações detalhadas sobre a elegibilidade dos pacientes por este critério (despadronizado).			
Hansen *et al*. (2005)	Revisão sistemática com meta-análise. 46 Estudos somente ECR. Pacientes adultos com depressão maior.	**EFICÁCIA** **Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D ou MADRS (Benefício Relativo)** venlafaxina *vs.* fluoxetina **Incidência Eventos Adversos** Náusea Tontura	 RR 1.12 (1.02 – 1.23) (Favorece venlafaxina) duloxetina% 10.9 (0–35.6) venlafaxina % 31.0 (27.4–34.0) fluoxetina% 18.6 (15.1–22.1) (venlafaxina- maior incidência) duloxetina% NR venlafaxina % 15,7 (7,9-24,4) fluoxetina% 7,2(4,3-10,0) (venlafaxina- maior incidência)
Limitações: O número de estudos e a qualidade da evidência foi considerado inadequado para algumas comparações. Não informa sobre o critério de diagnóstico utilizado na depressão. Incluiu pacientes pediátricos e adultos no estudo (a média de idade dos participantes foi de 43 anos).			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Bauer *et al*. (2009)	Revisão sistemática com meta-análise incluiu 63 estudos Pacientes adultos e idosos com depressão maior.	**EFICÁCIA** **<u>Resposta</u>** **Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D** venlafaxina *vs.* fluoxetina 15 ECR venlafaxina *vs.*trazodona 1 ECR **<u>Remissão</u>** **Obtenção de um escore ≤ 7 HAM-D** venlafaxina *vs.* fluoxetina 11 ECR venlafaxina *vs.*trazodona 1 ECR	 OR 1.16 (1.01, 1.33) (Favorece venlafaxina) OR 1.98 (0.86, 4.60)NS OR 1.18 (1.00, 1.39) (Favorece venlafaxina) OR 0.90 (0.39, 2.03)NS
Limitações: Foi incluso na meta-análise um estudo aberto e outros em informação de cegamento dos participantes. Alguns dados utilizados estavam limitados a informações extraídas de resumos e não de dados de pacientes individuais, dificultando a identificação e extração.			
Cipriani *et al*. (2006)	Revisão sistemática com meta-análise, incluiu 131 ECR. Pacientes adultos acima de 18 anos com depressão maior.	**EFICÁCIA** **Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D ou MADRS** duloxetina *vs.* fluoxetina 1 ECR (n=103) trazodona *vs.* fluoxetina 1 ECR (n=110) venlafaxina *vs.* fluoxetina 9 ECR (n=1891) **TOLERÂNCIA** **Abandono do tratamento por qualquer causa** duloxetina *vs.* fluoxetina 1ECR (103) fluoxetina *vs.* trazodona 3 ECR (n= 110) fluoxetina *vs.* venlafaxina 10 ECR (n= 2036)	 RR 1,21 (0,67-2,20) NS RR 0,77 (0,49-1,19) NS RR 1,17 (1,03-1,33) (Favorece venlafaxina) RR 1,06 (0,51-2,20) NS RR 0,62 (0,32-1,20) NS RR 0,96 (0,75-1,22) NS
Limitações: Dos 131 ECR, 69 possuíam menos de 100 participantes. Estudos de diferentes desenhos analisados de em conjunto. Perda de dados em algumas comparações com desfechos diferentes.			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Gartlehner *et al*. (2008)	Revisão sistemática com meta-análise. Foram incluídos 203 estudos observacionais e experimentais e estabelecidas comparações diretas e indiretas. Pacientes adultos com diagnóstico de depressão maior.	**EFICÁCIA** **Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D ou MADRS (Benefício Relativo)** duloxetina *vs.* fluoxetina venlafaxina *vs.* fluoxetina venlafaxina *vs.*duloxetina fluoxetina *vs.* trazodona trazodona *vs.*venlafaxina trazodona *vs.*duloxetina	 RR 1,12 (0,84-1,50) NS RR 1,21 (1,01-1,24) (Favorece venlafaxina) RR 1,28(0,86-1,91) NS RR 0,92 (0,75-1,13) NS RR 1,04 (0,82-1,32) NS RR 1,09 (0,84-1,42) NS
		TOLERABILIDADE GERAL **Náusea e vômito** venlafaxina *vs.* ISRS15 estudos **Sonolência** trazodona *vs.*(venlafaxina e outros ISRS e ISRN): 6 estudos Suicídio ou ideias suicidas, convunções, eventos cardiovasculares e síndrome serotoninérgica	 33% (25%–43% *vs.* 22% (16%–24%) (Favorece venlafaxina) 42% (19%–64%) *vs.* 25% (3%–46%). (Favorece trazodona) Inconclusivo
Limitações: Não citou detalhes sobre critério utilizado para o diagnóstico da TDM e realizou comparações avaliando sintomas concomitantes a TDM. Viés de idioma (apenas artigos em inglês). Estudos realizados em populações altamente selecionadas. Autores relataram dificuldade na adequação dos métodos utilizados nos estudos.			
Weinmann *et al.* (2008)	Revisão sistemática com meta-análise 17 ECR sendo 10 comparando venlafaxina e fluoxetina. Inclui pacientes adultos e idosos diagnosticados com depressão segundo classificação CID ou DSM.	**EFICÁCIA** **<u>Resposta</u>** **Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D ou MADRS e redução escores CGI de 1 para 2** venlafaxina *vs.* fluoxetina 8 ECR (n=1707) **<u>Remissão</u>** **Por diminuição nos escores HAM-D (≤7 ou MADRS ≤ 10 associado** venlafaxina *vs.* fluoxetina 10 ECR (n= 2088)	 RR 1,08 (0,97-1,21) NS RR 1,11 (1,03-1,20) (Favorece venlafaxina)
Limitações: Um pequeno número de estudos relataram desfechos primários em escalas compostas (HAM-D ou MADRS associada a outra escala). Não divulgou a versão do critério.			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Magni *et al*. (2013)	Revisão sistemática com meta-análise. 171 ECR incluídos. 24868pacientes. Incluiu ECR de adultos diagnosticados com depressão pelos critérios DSM-III e IV, CID-10, Fleihner ou Research Diagnostic Criteria.	**EFICÁCIA** **Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D (resultados dicotômicos)** duloxetina *vs.* fluoxetina 1 ECR (n=103)	OR=1,41(0,61-3,25) NS
		venlafaxina *vs.* fluoxetina 12 ECR, (n=3.387)	OR=1,29 (1,10-1,51) (Favorece venlafaxina)
		fluoxetina *vs.* trazodona 3 ECR (n=110)	OR=0,49 (0,13-1,86) NS
		ACEITABILIDADE **<u>Taxa de abandono por varias causas</u>** fluoxetina *vs.* duloxetina 2ECR (n=532)	OR 0,90 (0,53-1,52) NS
		fluoxetina *vs.* venlafaxina 14 ECR (n=2683)	OR 0,89 (0,74-1,06) NS
		fluoxetina *vs.* trazodona 4 ECR (n=230)	OR 0,51 (0,23-1-13) NS
		<u>Taxa de abandono por ineficácia</u> duloxetina *vs.* fluoxetina 2 ECR (n=432)	OR 3,33 (0,93-12,11) NS
		venlafaxina *vs.* fluoxetina 13ECR (n=2640)	OR 1,31 (0,91-1,89) NS
		fluoxetina *vs.* trazodona 2ECR (n=70)	OR 0,23(0,04-1,51) NS
		<u>Taxa de abandono por efeitos adversos</u> fluoxetina *vs.* duloxetina 2ECR (n=532)	OR 0,28 (n=0,07-1,23) NS
		fluoxetina *vs.* venlafaxina 13 ECR (n=2640)	OR= 0,72 (0,56-0,94) NS
		fluoxetina *vs.* trazodona 3ECR (n=110)	OR 0,66 (0,20-2,19) NS
Limitações: Dentre os estudos incluídos muitos não apresentam detalhes da metodologia utilizada. Incluiu alguns pacientes com diagnostico secundário de outros transtornos psiquiátricos. Foram incluídos estudos de baixa qualidade.			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Cipriani *et al*. (2009)	Revisão sistemática com meta-análise. Foram incluídos 117 estudos para verificar eficácia e aceitabilidade de 12 antidepressivos. Pacientes adultos com depressão maior.	**EFICÁCIA** **Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D ou MADRS ou CGI (prioridade para HAM-D)** fluoxetina *vs.* duloxetina 1 ECR (n=103) venlafaxina *vs.* fluoxetina 12 ECR (n=2446) **ACEITABILIDADE** **Interrupção do tratamento por qualquer motivo durante as primeiras 8 semanas.** fluoxetina *vs.* duloxetina 1 ECR (n=103) venlafaxina *vs.* fluoxetina 12 ECR (n=2446)	 OR 0,99 (0,43-2,27) NS OR 1,36 (1,14-1,62) (Favorece venlafaxina) OR 1,09 (0,46-2,60) NS OR 1,07 (0,88-1,29) NS
Limitações: Não informa o critério utilizado para diagnóstico da depressão. Dos 117 estudos incluídos, apenas 12 foram classificados como de qualidade adequada, os demais ECR não traziam informação adequada sobre randomização e cegamento.			
Schueler *et al*. (2011)	Revisão sistemática com meta-análise. Foram incluídos 70 estudos para comparar a eficácia em curto prazo e tolerância da duloxetina e venlafaxina *vs.* outros antidepressivos Pacientes adultos com depressão maior	**EFICÁCIA** **Resposta** **Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D ou MADRS** duloxetina *vs.*venlafaxina 2 ECR (n=814) venlafaxina *vs.*duloxetina 2 ECR (n=814) **Abandono por eventos adversos** duloxetina *vs.*venlafaxina 2 ECR (n=814) venlafaxina *vs.*duloxetina 2 ECR (n=836)	 OR 0,75 (0,52-1,08) NS OR 1,33 (0,93-1,91) NS OR 1.79 (1.16 – 2.78) (Favorece duloxetina) OR 0.56 (0.36 – 0.87) (Favorece duloxetina)
Limitações: Não é possível extrair resultados da meta-análise sobre a remissão de resposta (duloxetina *vs.* venlafaxina) em função de tabelas incompletas inseridas no artigo. Validade externa dos estudos pode ser contestada além de limitar-se a um pequeno período de tratamento			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Cipriani *et al*. (2012)	Revisão sistemática com meta-análise. Foram incluídos 16 ECR para avaliar a evidência para a eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade da duloxetina em comparação com outros antidepressivos na fase aguda tratamento da depressão maior Pacientes com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, com um diagnóstico primário de depressão.	**EFICÁCIA** **Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D, MADRS ou CGI (escores 1 ou 2)** **Falha na resposta (6-12 semanas)** duloxetina *vs.*fluoxetina 2 ECR (n = 222) duloxetina *vs.*venlafaxina 1 ECR (n = 332) **ACEITABILIDADE** **Abandono por qualquer causa** duloxetina *vs.* fluoxetina 2 ECR (n = 222) duloxetina *vs.*venlafaxina 3 ECR (n= 1051) **Abandono por ineficácia** duloxetina *vs.*fluoxetina 1 ECR (n= 103) duloxetina *vs.*venlafaxina 2 ECR (n= 823) **Abandono por Eventos Adversos** duloxetina *vs.* fluoxetina 1 ECR (n= 103) duloxetina *vs.*venlafaxina 3 ECR (n= 1051) **TOLERABILIDADE** **Ansiedade/ Agitação** duloxetina *vs.*fluoxetina 2 ECR (n = 222) duloxetina *vs.*venlafaxina 1 ECR (n = 491) **Constipação** duloxetina *vs.*fluoxetina 2 ECR (n = 222) duloxetina *vs.*venlafaxina 2 ECR (n=823) **Diarréia** duloxetina *vs.*fluoxetina 2 ECR (n = 222) duloxetina *vs.*venlafaxina 2 ECR (n=823) **Tontura** duloxetina *vs.* fluoxetina 2 ECR (n = 222) duloxetina *vs.*venlafaxina 2 ECR (n=823) **Dor de Cabeça** duloxetina *vs.* fluoxetina 2 ECR (n = 222) duloxetina *vs.*venlafaxina 2 ECR (n=823) **Nâusea/vômito** duloxetina *vs.* fluoxetina 2 ECR (n = 259) duloxetina *vs.*venlafaxina 2 ECR (n=823)	 OR 0,81 (0,46-1,44) NS OR 1,18 (0,82-1,68) NS OR 0,81 (0,45-1,46) NS OR 1,56 (1,14-2,15) (Favorece duloxetina) OR 0,29 (0,05-1,85) NS OR 0,78 (0,21-2,80) NS OR 3,56 (0,42-30,16) NS OR 1,93 (1,23-3,01) (Favorece duloxetina) OR 0,98 (0,38-2,53) NS OR 1,65(0,71-3,84) NS OR 1,90 (0,20-18,41) NS OR 0,98 (0,60-1,61) NS OR 0,69 (0,21-2,33) NS OR 1,51 (0,94-2,43) NS OR 1,29 (0,26-6,30) NS OR 1,68 (1,11-2,55) NS OR 0,63 (0,32-1,24) NS OR 0,99 (0,69-1,41) NS OR 1,86 (0.89-3,90) NS OR 1,66 (0,83-3,32) NS
Limitações: Os estudos incluídos nesta meta-análise foram poucos e apresentavam baixa qualidade metodológica.			

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Silva *et al*. (2012)	Revisão sistemática com meta-análise. Foram incluídos 26 ECR para verificar eficácia e tolerabilidade da venlafaxina. Pacientes adultos com depressão maior.	**EFICÁCIA** **Resposta** **Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D ou MADRS** venlafaxina *vs.* fluoxetina 14 ECR (n=3669) **Remissão** Remissão na escala HAM- D ≤ 8 ou ≤ 7 ou na escala MADRS remissão de 6 a 10 venlafaxina *vs.* fluoxetina 14 ECR (n=2477)	OR 1,28 (1,05-1,55) (Favorece venlafaxina) OR 1,16 (0,99-1,34) NS
Limitações: Os estudos utilizados foram apenas os publicados e disponíveis em domínio público. Muitos estudos não relataram a dose média dos antidepressivos impossibilitando conclusões relacionadas a influência da dose nos resultados obtidos.			
Naudet *et al*. (2013)	Revisão sistemática com meta-análise. Foram incluídos 49 estudos para verificar eficácia de alguns antidepressivos e placebo. Pacientes adultos com depressão maior.	**EFICÁCIA** **Resposta** **Por diminuição de, pelo menos, 50% nos escores HAM-D ou MADRS** fluoxetina *vs.* venlafaxina 8 estudos **Remissão** **Remissão na escala HAM-D ≤ 7 ou MADRS ≤ 12.** fluoxetina *vs.* venlafaxina 8 estudos	MH - OR 0,80 (0,68-0,93) DSL - OR 0,77 (0,63-0,94) (Favorece venlafaxina) MH - OR 0,86 (0,74-1,01) NS DSL - OR 0,83 (0,69-1,00) (Favorece venlafaxina)
Limitações: Empresas que conduziram os estudos se negaram a enviar informações sobre questionamentos dos autores desta revisão. Todos os estudos desta meta-análise foram patrocinados pela indústria.			

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IC: Intervalo de confiança; NS: Sem diferença estatisticamente significante OR: Odds ratio; RR: Risco relativo; MH: Modelo de efeito fixo Mantel-Haenszel; DLS: Modelo de efeito randômico (DerSimonianandLaird).

ADENDO 2 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	• Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; • Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; • Análise não segue o princípio de intenção de tratar; • Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; • Interrupção precoce por benefício.	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	• As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); • Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	• A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: • Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; • O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: • Gráfico de funil (*funnel plot*) e sua análise visual ou através de teste estatístico; • Realização de buscas mais completas e exaustivas.	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanço entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2