



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Venlafaxina para depressão

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	4
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	8
Conclusão -----	8
Referências -----	9
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

Resumo Executivo

Tecnologia

A venlafaxina é um agente antidepressivo do grupo dos inibidores de recaptção da serotonina e noradrenalina.

Indicação

É autorizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento e prevenção de recaída e recorrência da depressão. Indicada também para o tratamento de ansiedade ou transtorno de ansiedade generalizada, abrangendo tratamento em longo prazo, e transtorno da fobia social e do pânico. O conhecimento acerca da eficácia e segurança da venlafaxina no tratamento da depressão em comparação a outros antidepressivos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) ainda não está totalmente elucidado.

Pergunta

A venlafaxina é eficaz no tratamento e prevenção de recaída e recorrência da depressão?

Métodos

Foram realizadas buscas no Pubmed e NICE Evidence Search em 4 de junho de 2017. A pesquisa recuperou 65 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram 12 publicações. Estas foram inteiramente lidas e, ao final, três revisões sistemáticas foram selecionadas para compor a revisão rápida. A qualidade metodológica foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews.

Resultados

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida sugerem que a venlafaxina tem superior eficácia a um dos medicamentos disponíveis no SUS: fluoxetina. Contudo, poucos são os estudos em torno desse resultado e todos foram financiados pelo fabricante da venlafaxina. Quando comparada a placebo, amitriptilina e clomipramina, não apresentou superioridade.

Conclusão

A venlafaxina pode ser atualmente considerada uma opção terapêutica para o tratamento da depressão. Contudo, a evidência científica existente não garante a escolha de venlafaxina comparada a outros antidepressivos disponíveis no SUS com base em maior eficácia.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

A venlafaxina é um agente antidepressivo do grupo dos inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN). É autorizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento e prevenção de recaída e recorrência da depressão, incluindo depressão com ansiedade associada. Indicada também para o tratamento de ansiedade ou transtorno de ansiedade generalizada (TAG), abrangendo tratamento em longo prazo, e transtorno da fobia social e do pânico¹.

Atualmente, há 18 registros vigentes referentes ao cloridrato de venlafaxina na Anvisa, o que decorre do fato de o fármaco possuir medicamento genérico, de referência e similares de diferentes marcas e produtores:

Princípio ativo: cloridrato de venlafaxina

Marcas disponíveis no mercado²:

- Cloridrato de venlafaxina (genérico) - comprimido 37,5 mg, 50 mg e 75mg; cápsula gel dura 37,5 mg, 75 mg e 150 mg; cápsula gel dura liberação controlada 37,5 mg, 75 mg e 150 mg;
- Efexor XR[®] (referência) - cápsula gel dura 37,5 mg, 75 mg e 150 mg;
- Alenthus XR[®] - cápsula gel dura liberação controlada 37,5 mg, 75 mg e 150 mg;
- Venforin[®] - cápsula gel dura liberação controlada 37,5 mg, 75 mg e 150 mg;
- Veniz XR[®] - comprimido revestido de liberação prolongada 37,5 mg, 75 mg e 150 mg;
- Venlaxin[®] - cápsula dura liberação controlada 37,5 mg, 75 mg e 150 mg;
- Venlift OD[®] - cápsula gel dura liberação controlada 37,5 mg, 75 mg e 150 mg.

Estágio de incorporação ao SUS

Até a presente data esta tecnologia não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec)².

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O medicamento não está disponível em protocolos clínicos nacionais².

Pergunta

A venlafaxina é eficaz no tratamento e prevenção de recaída e recorrência da depressão?

P: Indivíduos com depressão, incluindo depressão com ansiedade associada

I: Venlafaxina

C: Medicamentos disponíveis no SUS (amitriptilina, clomipramina, fluoxetina, nortriptilina) ou nenhum tratamento

O: Tratamento e prevenção de recaída e recorrência da depressão

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Eram elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliavam a venlafaxina no tratamento da depressão comparada a outros medicamentos disponíveis pelo SUS ou nenhum tratamento, não importando a idade e visando tratamento e prevenção de recaída e recorrência da depressão.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search em 4 de junho de 2017. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do acrônimo PICOS usando os termos *Mesh* no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base de dados	Estratégias de busca	Identificados
Pubmed Clinical Queries Systematic Reviews	((“Venlafaxine Hydrochloride”[MeSH] AND Depression[Mesh]) AND (meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab]) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp])))	59
NICE Evidence Search	(Venlafaxine AND Depression) ^a	6

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou inicialmente 65 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram 12 publicações. Estas foram inteiramente lidas e, ao final, três revisões sistemáticas³⁻⁵ foram selecionadas para compor a revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)⁶.

Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2, e a respectiva avaliação da qualidade na Tabela 3.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Xu <i>et al.</i> , 2016 ³	<p>Analisar eficácia e tolerabilidade das IRSN em crianças e adolescentes com transtorno de depressão maior.</p>	<p>RS e metanálise de 5 ECRs com um total de 970 pacientes entre 7 e 17 anos, acompanhados entre 6-10 semanas. Buscas abrangentes da literatura de PubMed, Cochrane, Embase, Web of Science e PsycINFO foram realizadas de 1970 a 2015.</p> <p>A eficácia foi determinada pelo RR da taxa de resposta ao tratamento (definida como redução de 50% na pontuação da escala de depressão) e remissão (sintomas residuais mínimos pontuados por meio de HRSD, MADRS ou CDRS-R). E a tolerabilidade, pelo abandono escolar por qualquer motivo ou por efeitos adversos, como risco de suicídio.</p>	<p>Dois ECRs de três estudos com 407 pacientes compararam venlafaxina com placebo.</p> <p>Eficácia Venlafaxina não foi significativamente mais eficaz do que o placebo em relação à resposta ao tratamento: Emslie, 2007-30mg (RR=1,00; IC95%= 0,66-1,51) Emslie, 2007-60mg (RR=1,05; IC95%= 0,82-1,35) Mandoki, 1997 (RR=0,85; IC95%= 0,28-2,61)</p> <p>Tolerabilidade As crianças e adolescentes em terapia com venlafaxina abandonaram mais o tratamento por qualquer razão quando comparados àqueles que tomaram placebo, embora essa comparação não tenha alcançado significância estatística: Emslie, 2007 (RR=1,22; IC95%= 0,89-1,69) Mandoki, 1997 (RR=1,33; IC95%= 0,34-5,21)</p> <p>As crianças e adolescentes que utilizaram venlafaxina estiveram quase quatro vezes mais propensas a abandonar o tratamento por eventos adversos comparados àqueles que usaram placebo (RR=3,58; IC95%= 1,36-9,44).</p> <p>Aqueles que tomavam venlafaxina tinham um maior risco relacionado ao suicídio quando comparados aos que tomaram placebo, embora o estudo apresentasse poucos eventos relacionados ao suicídio e o IC resultante muito largo (RR=10,94; IC95%= 1,43-83,87).</p>	<p>(1) O número de ECRs em torno da avaliação da tecnologia é baixo.</p> <p>(2) Os estudos apresentaram características da amostra diferentes (por exemplo, faixa etária de crianças e jovens adultos, diferentes doses de venlafaxina).</p> <p>(3) Estudos realizados apenas em crianças e adolescentes.</p>

Continua

Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Silva e Hanwella, 2011⁴	Avaliar a eficácia relativa de venlafaxina em comparação com ISRS.	RS e metanálise de ECRs pesquisados no Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Psych Info e Embase de janeiro de 1990 a setembro de 2010. Os desfechos investigados foram a taxa de resposta e taxa de remissão .	Entre os estudos, 14 ECRs comparavam a venlafaxina com fluoxetina. A metanálise usando um modelo de efeito aleatório mostrou que venlafaxina teve uma taxa de resposta significativamente melhor quando comparada a fluoxetina (OR=1,28; IC95%=1,05-1,55; p=0,01). Já em relação à taxa de remissão, não houve diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias (OR=1,16; IC95%=0,99-1,34; p=0,06), o que pode ser explicado pela inclusão dos pacientes resistentes.	(1) Metanálise apenas de estudos publicados. (2) Todos os estudos foram patrocinados pelo fabricante da venlafaxina. (3) Os pacientes apresentavam características diferentes entre os estudos.
Broek et al., 2009⁵	Avaliar a eficácia e tolerabilidade da venlafaxina em comparação aos antidepressivos tricíclicos (imipramina, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina e desipramina) em pacientes com depressão.	RS e metanálise de ECRs duplo-cegos com duração entre 6 e 8 semanas identificados por meio das bases Pubmed, Cochrane e DARE. Os desfechos clínicos investigados foram taxa de resposta e remissão (redução na escala de avaliação da depressão HRSD ou MADRS). Os tratamentos foram expressos como OR. Valores de P e os IC95% foram calculados. A homogeneidade dos OR em todos os estudos foi testada.	Quatro ECRs comparavam a venlafaxina a tratamentos disponíveis no SUS, os quais indicaram igualdade de eficácia entre as tecnologias: Taxa de remissão: Venlafaxina versus Amitriptilina Gentil, 2000 (OR=0,73; IC95%= 0,21-2,42; p=0,75) Sauer, 2003 (OR=1,56; IC95%= 0,35-7,85; p=0,72) Venlafaxina vs. Clomipramina Samuelian e Hack, 1998 (OR=1,06; IC95%= 0,44-2,59; p=1,00) Smeraldi, 1998 (OR=0,79; IC95%= 0,33-1,85; p=0,68) Taxa de resposta: Venlafaxina versus Amitriptilina Gentil, 2000 (OR=1,02; IC95%= 0,40-2,62; p=1,00) Sauer, 2003 (OR=1,34; IC95%= 0,67-2,69; p=0,46) Venlafaxina vs. Clomipramina Samuelian e Hack, 1998 (OR=0,54; IC95%= 0,23-1,26; p=0,16) Smeraldi, 1998 (OR=1,86; IC95%= 0,74-4,81; p=0,21)	(1) Os ECRs apresentavam versões diferentes da HRSD, alguns usaram 21 itens e outros não mencionaram a versão utilizada. (2) Os estudos avaliando a tecnologia venlafaxina versus clomipramina incluíram apenas idosos.

IRSN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaio Clínico Randomizado; RR: Risco Relativo; IC 95%: intervalo de confiança; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's depression rating scale-revised*; OR: *odds ratios*; DARE: *Database Of Abstracts of Reviews of Effects*; SUS: Sistema Único de Saúde.

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

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Xu et al., 2016 ³	Xu et al., 20163	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	9/11
Silva e Hanwella, 2011 ⁴	Silva e Hanwella, 20114	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11/11
Broek et al., 2009 ⁵	Broek et al., 20095	S	N	N	N	S	S	S	S	S	S	8/11

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

Numa revisão sistemática três ECRs que compararam a venlafaxina com placebo, foram estudadas 407 crianças e adolescentes com transtorno de depressão maior. A terapia com venlafaxina não apresentou uma eficácia nem tolerabilidade superiores quando comparada ao placebo. Contudo, os pacientes mais jovens que fazem terapia com a venlafaxina apresentam um risco quase quatro vezes maior de abandonar o tratamento devido a evento adverso e um risco aproximadamente 11 vezes maior de suicídio em comparação com os jovens que usaram placebo, embora houvesse poucos eventos relacionados ao suicídio e o IC95% apresentado foi muito amplo, o que sugere cautela na interpretação desses resultados³.

Uma metanálise de ECRs avaliou a eficácia entre a venlafaxina e os inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina. Entre os estudos, 14 comparavam a venlafaxina com fluoxetina. O estudo sugeriu, por meio de um modelo de efeito aleatório, que a venlafaxina tem superior eficácia quando utilizado o desfecho “taxa de resposta”. Porém, com o desfecho “remissão dos sintomas” não apresentou diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias⁴.

Já outra metanálise avaliou a eficácia e tolerabilidade entre a venlafaxina e os antidepressivos tricíclicos nos pacientes com depressão. Quatro estudos comparavam a venlafaxina a tratamentos disponíveis no SUS como a amitriptilina e clomipramina, e constatou-se igualdade de eficácia entre as tecnologias e venlafaxina⁵.

Conclusão

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida sugerem que a venlafaxina tem superior eficácia à fluoxetina em relação à taxa de resposta ao tratamento. Contudo, os estudos em torno dessa evidência foram financiados pelo fabricante da venlafaxina. Quando comparada ao placebo, amitriptilina e clomipramina, não apresentou superioridade.

A venlafaxina pode ser atualmente considerada uma opção terapêutica para o tratamento da depressão. Contudo, a evidência científica existente não garante a escolha de venlafaxina comparada a outros antidepressivos disponíveis no SUS com base em maior eficácia.

Referências

1. Cloridrato de venlafaxina [bula]. County Kildare, Irlanda: Pfizer Ireland Pharmaceuticals; 2015. [acesso em 04 junho 2017]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=26734192016&pIdAnexo=4147307
2. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: Venlafaxina para o tratamento da depressão; 2016. [acesso em 04 junho 2017]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf
3. Xu Y, Bai SJ, Lan XH, Qin B, Huang T, Xie P. Randomized controlled trials of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in treating major depressive disorder in children and adolescents: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Braz J Med Biol Res.* 2016 May 24;49(6). pii: S0100-879X2016000600704.
4. Silva VA, Hanwella R. Efficacy and tolerability of venlafaxine versus specific serotonin reuptake inhibitors in treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of published studies. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012 Jan;27(1):8-16.
5. Broek WW, Mulder PG, van Os E, Birkenhäger TK, Pluijms E, Bruijn JA. Efficacy of venlafaxine compared with tricyclic antidepressants in depressive disorder: a meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2009 Aug;23(6):708-13.
6. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

Identificação dos responsáveis pela elaboração

Keitty Regina Cordeiro de Andrade

Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Saúde Coletiva e doutoranda em Ciências Médicas com ênfase em Epidemiologia e Saúde Pública

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina

E-mail: keittyregina@hotmail.com

Telefone: 61 98334-9119

Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**