

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA SEGURANÇA E EFICÁCIA ENTRE
VENLAFAXINA E FLUOXETINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

COMPARATIVE SAFETY AND EFFICACY ASSESSMENT BETWEEN VENLAFAXINE AND
FLUOXETINE IN DEPRESSION TREATMENT

Evarista, A. P.¹; Oliveira, F.A.¹; Ferraz, J. R.¹

¹ Faculdade Estácio de Carapicuíba – Estácio Carapicuíba – SP

Resumo

Atualmente a Depressão é uma doença psiquiátrica com aumento substancial de incidência nos últimos anos, causando grandes impactos a nível pessoal, familiar e socioeconômico. É importante ressaltar que para o tratamento da Depressão, além da psicoterapia e mudanças de hábitos, os psicofármacos (antidepressivos) proporcionam um efeito terapêutico importante. O artigo visa avaliar dois medicamentos antidepressivos com Classes farmacológicas distintas VENLAFAXINA (Inibidor Seletivo de Receptação de Serotonina e Noradrenalina - ISRSN) e a FLUOXETINA (Inibidor Seletivo da Receptação de Serotonina - ISRS), com o objetivo de comparar qual é o mais eficaz e seguro no tratamento da Depressão). Para isso foi realizada uma revisão de literatura embasada em artigos científicos de revisão sistemática a partir das bases de dados: Medline (via Pubmed) e Lilacs. Foram utilizados os descritores: Depression or depressive disorder and Venlafaxine Hydrochloride and Fluoxetine and systematic. Utilizaram-se também as informações da bula, no site da Agência de Vigilância Sanitária. Os resultados de eficácia das Revisões Sistemáticas sugerem uma discreta superioridade da Venlafaxina em relação à Fluoxetina. Quanto à segurança verificou-se a incidência de efeitos adversos, sendo na maior parte dos estudos demonstrada inconclusiva ou moderadamente desfavorável a Venlafaxina.

Palavras-chave: depressão, Cloridrato de Venlafaxina, Fluoxetina, sistemática.

Abstract

Depression is currently a psychiatric illness in which there has been a substantial increase in its incidence in recent years, causing major impacts at personal, family and socioeconomic levels. Importantly, for the treatment of depression in addition to psychotherapy and changes in habits, psychotropic drugs (antidepressants) provide an important therapeutic effect. This article aims to evaluate two antidepressant drugs with distinct pharmacological classes VENLAFAXIN (Selective Serotonin and Norepinephrine Receptor Inhibitor - SSRI) and FLUOXETIN (Selective Serotonin Receptor Inhibitor - SSRI), in order to compare which is the most effective and safe treatment for depression. For this was performed a literature review based on systematic review scientific articles from the databases: Medline (via Pubmed) and Lilacs. The keywords used were: Depression or depressive disorder and Venlafaxine Hydrochloride and Fluoxetine and systematic. The package leaflet information was also used on the website of the Health Surveillance Agency. The efficacy results of the Systematic Reviews showed a slight superiority of Venlafaxine over Fluoxetine. Regarding safety, the incidence of adverse effects was verified, and most studies were inconclusive or moderately unfavorable to Venlafaxine.

Keywords: depression, Venlafaxine Hydrochloride, Fluoxetine, systematic.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a Depressão é considerada como o “mal do século”, atingindo cada vez mais indivíduos na população geral. É uma doença incapacitante, e esse distúrbio acaba afetando a todos ao redor do indivíduo afetado, família, amigos e colegas, excluindo a pessoa do convívio social. A genética, eventos traumáticos e estresse crônico, são os principais fatores que contribuem e aumentam o risco da Depressão, sendo esta desencadeada por um “desequilíbrio químico” (OPAS/OMS, 2018).

O cérebro é composto por um mecanismo celular, os neurônios, que se comunicam através de substâncias chamados neurotransmissores. Quando um indivíduo encontra-se em estado de Depressão, certos neurotransmissores não circulam como deveriam (FONTOURA, 2017).

A Depressão afeta o emocional das pessoas, fazendo com que as pessoas se identifiquem como deprimidas, ou seja, com falta de ânimo, baixa auto-estima, pessimistas e com uma tristeza profunda muitas vezes sem conteúdo ou explicação. Para o tratamento da Depressão devem-se considerar alguns fatores, do paciente, sendo estes biológicos, sociais e psicológicos. É importante ressaltar que a

psicoterapia, exercícios físicos, mudança de hábitos auxiliam no tratamento da Depressão, mais são os psicofármacos (antidepressivos) que proporcionam um efeito terapêutico excepcional e importante no tratamento deste quadro (OPA/OMS, 2018).

Para o tratamento da Depressão frequentemente são utilizados antidepressivos, com finalidade de inibir a recaptação dos neurotransmissores e manter um estado elevado dos mesmos na fenda sináptica. Sendo assim, escolhemos dois medicamentos antidepressivos com classes farmacológicas distintas, a VENLAFAXINA (Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina - ISRSN) e a FLUOXETINA (Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina - ISRS), a fim de comparar qual é o mais eficaz e seguro no tratamento da Depressão.

A Fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina que quase não possui afinidade com outros tipos de receptores, tais como os serotoninérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos, histaminérgicos H₁ e receptores do GABA α -1- α -2- e β -adrenérgicos. Quanto a absorção e distribuição pode se afirmar que a Fluoxetina após a administração oral é bem absorvida (ANVISA, 2017). Dentro de seis a

oito horas as máximas concentrações plasmáticas são atingidas. A Fluoxetina se distribui amplamente ligando-se firmemente às proteínas do plasma. Suas concentrações plasmáticas constantes são alcançadas após contínuas doses no decorrer de várias semanas e, após longas doses, são similares às concentrações atingidas em quatro a cinco semanas. Quanto ao metabolismo e excreção, a mesma é amplamente metabolizada no fígado à norfluoxetina e em outros metabólitos não identificados, que são excretados na urina. A Fluoxetina tem meia-vida de perda de quatro a seis dias e de quatro a 16 dias a de seu metabólito ativo (ANVISA, 2017).

A Venlafaxina tem como função inibir a recaptação neural de serotonina e norepinefrina e em seu metabólito ativo, em alguns casos, a recaptação da dopamina. Acredita-se que a ação antidepressiva da Venlafaxina possa estar ligada ao aumento da atividade neurotransmissora localizada no Sistema Nervoso Central (SNC) (ANVISA, 2016).

A Venlafaxina deixa de apresentar afinidade importante in vitro por receptores muscarínicos, histaminérgicos ou 1-adrenérgicos, e a afinidade com estes receptores está relacionada com exclusividade com muitos efeitos cardiovasculares, anticolinérgicos e

sedativos vistos com outros medicamentos psicotrópicos (ANVISA, 2016).

As máximas concentrações plasmáticas são absorvidas respectivamente em cinco horas e meia e nove horas, após a administração de Venlafaxina (ANVISA, 2016). Na distribuição, no estado equilíbrio da Venlafaxina às concentrações plasmáticas são atingidas em três dias de tratamento com dose múltipla, com administração a cada oito horas, com apresentação de cinética linear no intervalo da dose de 75 a 450 mg/dia. As taxas de ligação às proteínas plasmáticas humanas da Venlafaxina são próximas de 27% e 30%. Este medicamento apresenta potencial baixo de interações medicamentosas importantes, que abrange deslocamento do fármaco das proteínas séricas devido a essa ligação não depender das respectivas concentrações do fármaco, sendo eles de 2.215 e 500 mg/mL. O volume de distribuição no estado de equilíbrio após a administração intravenosa da Venlafaxina é de $4,4 + 1,9$ L/kg. A Venlafaxina tolera maior metabolismo hepático. É possível observar estudos in vitro e in vivo que mostram que a Venlafaxina é bi transformada em seu principal metabólito ativo, metabolizando-se também em um metabólito secundário e menos ativo, a Ndesmetilvenlafaxina, pela CYP3A4 (ANVISA, 2016).

A Venlafaxina juntamente com os metabólitos tem sua principal excreção pelos rins. Em aproximadamente 48 horas 87% da dose de Venlafaxina são recuperadas na urina (ANVISA, 2016).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi analisar se a Venlafaxina é mais segura e eficaz que a Fluoxetina no tratamento da Depressão.

Para identificar estudos relevantes sobre o tema, efetuou-se uma pesquisa nos moldes de revisão sistemática. Esta revisão trata-se de um tipo de investigação científica, que visam a recuperação e análise crítica da literatura, utilizando métodos sistemáticos e explícitos para recuperar, selecionar e analisar os resultados de estudos relevantes. Usamos para este tipo de busca a base de dados Medline (via Pubmed) e Lilacs utilizando as palavras chave: Depression or depressive disorder and Venlafaxine Hydrochloride and Fluoxetine and systematic, a busca resultou no filtro 8 artigos, que agregaram evidências sobre o estudo do tema em questão. Utilizamos também as informações da bula, no site da Agência de Vigilância Sanitária.

Os resultados deste estudo foram avaliados através de resultados com a meta-análise das oito revisões sistemáticas (RS). Os autores dos estudos utilizaram escalas de avaliação da depressão (HAM-D,

MADRS).

Smith *et al.* (2002) compararam utilizando 32 ensaios clínicos randomizados (ECR) a eficácia e a segurança da Venlafaxina versus medicamentos - Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina (ISRS) e outros antidepressivos, entre eles a Fluoxetina. Foi utilizado para medir a eficácia a resposta e remissão as escalas HAM-D e MADRS, observando a redução dos escores às escalas de no mínimo 50% desses escores. Para este estudo só foram incluídos pacientes adultos com Depressão grave. Nesta comparação entre Fluoxetina e Venlafaxina utilizaram-se 12 ECR para desfecho de resposta, e 10 estudos para o desfecho de remissão. Foram encontrados para os estudos um intervalo de confiança 95% (IC 95%) e Odds Ratio de resposta de: OR= 1,17 (0,99 -1,38) e para a remissão Odds Ratio de 1,42 (1,17-1,73).

Ao comparar a eficácia entre os dois medicamentos (Venlafaxina e Fluoxetina) Hansen *et al.* (2005), realizaram uma meta-análise com seis ECR, com 1.557 participantes. Neste, a eficácia dos dois medicamentos foi medida pela redução de no mínimo 50% dos escores usando as escalas HAM-D e MADRS. A segurança entre os dois medicamentos foi avaliada em ensaios clínicos de comparação objetiva, por estudos com placebo observando e

acompanhando cerca de 100 pacientes em espaço de tempo menor que duas semanas. Foram obtidos para os estudos um intervalo de confiança 95% (IC 95%) e Risco Relativo de eficácia de: RR= 1,12 (1,02-1,23) favorecendo a Venlafaxina.

Gartlehner *et al.* (2008) encabeçaram estudos de meta-análise utilizando revisões sistemáticas com adultos que utilizaram 12 tipos de antidepressivos, no período mínimo de 6 semanas, o estudo durou entre 1980 e 2007, onde obtiveram 203 estudos. Para análise de eficácia foi utilizado 80 ECR de qualidade razoável, dentre esses estudos conseguiu-se comparar a eficácia indireta e direta entre Venlafaxina e Fluoxetina, no tratamento agudo da Depressão. Foram obtidos para os estudos um intervalo de confiança 95% (IC 95%) e Risco relativo de: RR = 1,21 (1,01 -1,24) favorecendo a Venlafaxina.

Weiman *et al.* (2008) realizaram revisão sistemática com meta análise comparando a Venlafaxina com outros antidepressivos, incluindo a Fluoxetina, em pacientes adultos com diagnósticos de Depressão. Dez estudos comparam diretamente a eficácia da Venlafaxina comparado a Fluoxetina, utilizando como medidas de avaliação, de resposta e remissão. Foram obtidos para os estudos um intervalo de confiança 95% (IC 95%) e

Risco relativo de resposta: RR = 1,08 (0,97 - 1,21) e para remissão o risco relativo foi de: RR= 1,11 (1,03-1,20) favorecendo a Venlafaxina.

Também Cipriani *et al.* (2009) realizaram estudos de comparações entre Venlafaxina e a Fluoxetina diretas e indiretas, incluindo 12 ensaios clínicos com o total de 2.446 participantes. Observou-se que para avaliação de eficácia foi considerada a redução de aproximadamente 50% no escore HAM-D e MADRS priorizando a escala HAM-D. Foram obtidos para os estudos um intervalo de confiança 95% (IC 95%) e Odds Ration de: OR= 1,07 (0,88-1,29) favorecendo a Venlafaxina.

Silva et al (2012) fizeram estudos de revisão sistemática e meta análise avaliando a eficácia e segurança da Venlafaxina. Observou-se que foram incluídos quatorze estudos onde foram avaliados a eficácia da Venlafaxina em comparação a Fluoxetina que foi usada a medida de remissão considerando score de menor ou igual a 8 ou menor ou igual a 7 para a escala HAM, e em relação a escala MADRS foi entre 6 a 10 tendo como medida de resposta a redução de 50% dos escores MADRS e HAM. Foram obtidos para os estudos um intervalo de confiança 95% (IC 95%) e Odds Ration de: OR= 1,28 (1,05-1,55) favorecendo a Venlafaxina.

Naudet et al. (2013) avaliou através de estudos de revisão sistemática a eficácia da Venlafaxina e da Fluoxetina em pacientes com diagnósticos de TDM (Transtorno Depressivo Maior). Foram realizados 8 estudos para o desfecho de eficácia com comparações diretas entre Venlafaxina e Fluoxetina. A eficácia foi determinada pela diminuição de ao menos 50% nos escores HAM-D ou MADRS. Foram obtidos para os estudos um intervalo de confiança 95% (IC 95%) e Odds Ratio de MH (Modelo de efeito fixo Mantel-Haenzel de 0,80 (0,68-0,93) e Odds Ratio de DSL (Modelo de efeito randômico de 0,77 (0,63-0,94)) favorecendo a Venlafaxina.

De Nayer *et al.* (2002) realizaram estudos comparando a eficácia e segurança da Venlafaxina e Fluoxetina com pacientes com diagnósticos de Depressão e ansiedade. Foi analisado um total de 146 pacientes com Depressão moderada e associada com ansiedade, foi randomizada para receberem 75mg de Venlafaxina ou 20mg de Fluoxetina em um tempo de 12 semanas. Para aperfeiçoar a resposta foram permitidas um aumento da dose após 2 semanas de tratamento para 150mg de Venlafaxina e 40mg para Fluoxetina. No final foi observada uma eficácia consideravelmente maior da Venlafaxina comparada a Fluoxetina em sintomas de Depressão e Ansiedade concomitante. No

final dos estudos analisados, em ao menos duas semanas, foi identificado um resultado de 57 ± 8 e $43 \pm 3\%$ para os pacientes tratados com Venlafaxina e para os pacientes com Fluoxetina os resultados foram que $59 \pm 4\%$ e $40 \pm 3\%$ estavam em remissão. Foram requeridos aumento de doses por uma porcentagem de pacientes no grupo da Fluoxetina que resultou em $52 \pm 90\%$ do que o grupo da Venlafaxina onde os resultados foram de $37 \pm 1\%$. Nos pacientes onde houve aumento da dose, maior eficácia foi observada na Venlafaxina. Em relação aos efeitos adversos da Venlafaxina foram observados dor de cabeça, diarreia e náusea, com três indivíduos descontinuados para cada evento. A Fluoxetina os efeitos adversos apresentados foram insônia (três indivíduos descontinuados), dispepsia, náusea, ansiedade e nervosismo (dois indivíduos foram descontinuados para cada efeito adverso). Em todas as doses a Venlafaxina e a Fluoxetina foram bem toleradas. Menos pacientes no grupo Venlafaxina do que no grupo da Fluoxetina relataram pelo menos um evento adverso (55 ± 7 e $67 \pm 1\%$ dos pacientes, respectivamente).

Para comparar os estudos de eficácia registrados nesta revisão sistemática observou-se a resposta e remissão que foram determinados através de escalas avaliativas da Depressão (HAM-

D, MADRS), que foram apresentadas pela diminuição de ao menos 50% dos escores no período inicial e final para resposta, e pelo menos uma pontuação final para remissão, porém os valores das escalas variam entre os estudos. Os estudos apresentaram uma variação entre o grupo Venlafaxina e Fluoxetina de 1,12 e 1,36% favorecendo a Venlafaxina no desfecho de eficácia, porém, os intervalos de confiança se aproximaram do valor de 1, estando dentro da linha de efeito e não efeito, causando assim dúvidas sobre sua real vantagem em termos de eficácia em relação a Fluoxetina.

Foram observados nos estudos de Smith *et al.* (2002), Hansen *et al.* (2005), Gartlehner *et al.* (2008), Weiman *et al.* (2008), Cipriani *et al.* (2009), Silva *et al.* (2012), Naudet *et al.* (2013), resultados expressivos para remissão a favor da Venlafaxina, porém, para resposta não foram encontrados resultados significativos.

Para os estudos de De Nayer *et al.* (2002) foi observada uma superioridade a favor da Venlafaxina em comparação com a Fluoxetina em relação ao melhoramento dos sintomas da Depressão, havendo uma maior proporção de pessoas que obtiveram resposta ou remissão fazendo uso da Venlafaxina.

Apesar dos resultados apontarem

uma modesta superioridade da Venlafaxina em relação à Fluoxetina no quesito de eficácia, observamos nos estudos limitações que comprometem a qualidade dos estudos como: qualidade das evidências, estudos patrocinados por indústrias, dificuldade na adequação dos métodos utilizados, entre outros. No quesito segurança a Venlafaxina apresentou maior taxa de eventos adversos, com os resultados obtidos nos estudos ficando muito próximo de 1,0 (linha de efeito e não efeito).

Podemos concluir nesta revisão sistemática, um viés de informação (baixo impacto), não podendo assim afirmar com exatidão a superioridade sobre a segurança e eficácia da Venlafaxina em relação à Fluoxetina.

Referências Bibliográficas

- CIPRIANI, A. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. **The Lancet**, v. 373, n. 9665, p. 746-758, 2009.
- DE NAYER, A. *et al.* Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 5, n. 2, p. 115-120, 2002.
- GARTLEHNER, Gerald *et al.* Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 149, n. 10, p. 734-750, 2008.

- HANSEN, R. A. *et al.* Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. **Annals of Internal Medicine**, v. 143, n. 6, p. 415-426, 2005.
- http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24679902016&pIdAnexo=4003833 – acesso em 04/09/2019.
- http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25088522016&pIdAnexo=4031768
Acesso em 04/09/2019.
- <https://hipnosecomneurociencias.com/causas-e-efeitos-da-depressao-no-cerebro/>
[Online] / A. Fontoura Ismael. - maio de 2017. - 22 de setembro de 2019.
- NAUDET, F. *et al.* Qual placebo para curar a depressão? Uma meta-análise de rede instigante. **BMC Medicine**, v. 11, n. 1, p. 230, 2013.
- OMS - Organização Mundial de Saúde
acesso ao site
https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha_informativa-depressao&Itemid=1095 acesso em 04/09/2019.
- 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.
- 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.
- 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.