



ATUALIZAÇÃO

# Tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM)

Desvenlafaxine is the third serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) approved by the US Food and Drug Administration for major depressive disorder (MDD). Data relating to desvenlafaxine 50 mg/d were identified through searches of MEDLINE. Three randomized, placebo- and/or active comparator-controlled, 8-week clinical trials reported the efficacy of desvenlafaxine 50 mg/d for the treatment of MDD. The third of these studies included a post hoc pooled analysis of data from all 3 of these trials. In addition, the search retrieved an article examining pooled data from 9 trials, including 50-mg data from 2 of the 3 retrieved trials. Desvenlafaxine is the major active metabolite of the SNRI venlafaxine. Significant improvements compared with placebo were observed on the primary efficacy measure (17-item Hamilton Depression Rating Scale total score) and most secondary measures in 2 of 3 clinical trials. An integrated analysis of registration data from 9 randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week studies of desvenlafaxine (50 to 400 mg/d) for MDD demonstrated no evidence of greater efficacy with doses higher than 50 mg/d. Safety results indicate that desvenlafaxine treatment is generally safe and well tolerated; findings were consistent with those for the SNRI class. The 50-mg/d dose of desvenlafaxine was associated with low rates of discontinuation due to treatment-emergent adverse events, which were similar to placebo. CONCLUSIONS: Desvenlafaxine 50 mg/d has demonstrated efficacy, safety, and tolerability for the treatment of MDD in placebo-controlled trials.

Abstract retirado do artigo Liebowitz MR, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of Desvenlafaxine 50 mg/d for the treatment of major depressive disorder: a systematic review of clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(3).

## COMENTÁRIO MÉDICO

Liebowitz e Tourian realizaram uma revisão da literatura sobre o uso da desvenlafaxina no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM). Foram identificados estudos randomizados e controlados com placebo ou comparador ativo e uma análise conjunta de estudos. Os autores observaram que a desvenlafaxina se associa à melhora significativa do TDM na avaliação pela Escala de Depressão de Hamilton (desfecho primário) e na maioria dos desfechos secundários avaliados pelos diferentes estudos. Ainda, observou-se que a desvenlafaxina 50 mg/dia é segura e bem tolerada, com taxas de abandono do tratamento por eventos adversos semelhantes às do placebo. Concluiu-se que a desvenlafaxina é eficaz, segura e bem tolerada no tratamento do TDM.

Referência Bibliográfica: Liebowitz MR, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of Desvenlafaxine 50 mg/d for the treatment of major depressive disorder: a systematic review of clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(3).

Comentário desenvolvido pelo comitê médico da SIIC.

# Tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM)

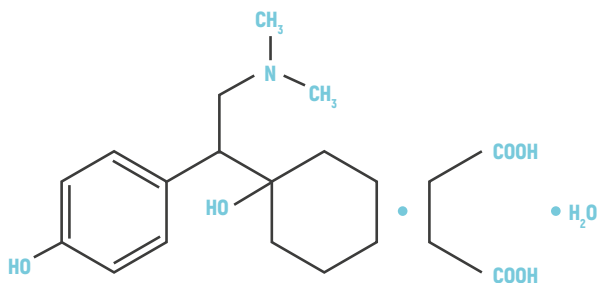
## INTRODUÇÃO

O TDM é altamente prevalente e causa comprometimento funcional importante nos pacientes. Nos EUA, estima-se que a prevalência seja de até 14,9% durante toda a vida e de até 8,6% em doze meses<sup>1</sup>. Os objetivos do tratamento são a remissão dos sintomas e a prevenção de recidivas. Em geral, as eficácias dos diferentes antidepressivos são comparáveis entre si, sendo que o perfil de eventos adversos tem papel significativo na escolha do antidepressivo para o tratamento<sup>1</sup>.

A desvenlafaxina é um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) eficaz no tratamento do TDM<sup>1</sup>. A desvenlafaxina, além de inibir a recaptação de serotonina e de noradrenalina, também reduz, de forma discreta, a recaptação de dopamina. A segurança é garantida pela ausência de inibição da monoaminoxidase, o que limita a ocorrência de interações medicamentosas. Além disso, praticamente não há afinidade pelos receptores colinérgicos muscarínicos, histaminérgicos H1 e alfa-1-adrenérgicos, o que protege o paciente de eventos adversos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares<sup>1-4</sup>.

## FARMACOLOGIA

A desvenlafaxina é administrada como succinato monoidratado de O-desmetilvenlafaxina (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>) (**Figura 1**), que é o principal metabólito ativo da venlafaxina. **A desvenlafaxina tem ação inibitória sobre o receptor de serotonina aproximadamente 10 vezes maior do que sobre o receptor da noradrenalina, independentemente da dose**<sup>5</sup>. Por outro lado, a venlafaxina provavelmente só apresenta inibição da recaptação de noradrenalina com doses a partir de 150 mg/dia, diferentemente da desvenlafaxina que apresenta já a partir da dosagem inicial, 50mg/dia<sup>6,7</sup>.



**Figura 1:** Estrutura química da desvenlafaxina (Adaptada de Kornstein e cols.)<sup>5</sup>.

O tratamento com desvenlafaxina de liberação prolongada é realizado com a dose única e diária de 50 mg, que pode ser ingerida com ou sem alimentos. Essa dose pode ser iniciada diretamente, sem a necessidade de titulação. Conforme a resposta, a dose pode ser aumentada para 100 mg/dia. Ambas as doses – 50 e 100 mg – estão disponíveis comercialmente em comprimidos de liberação prolongada<sup>3,4</sup>. Comparativamente, a venlafaxina é

um fármaco que requer titulação da dose, iniciando o tratamento com 37,5 a 75 mg/dia e aumentando lentamente até o máximo de 225 mg/dia, conforme a necessidade<sup>6</sup>.

A desvenlafaxina também oferece vantagens, em comparação à venlafaxina, quanto à ocorrência de síndrome de abstinência. **Na dose terapêutica de 50 mg/dia, a desvenlafaxina não foi associada aos sintomas adversos durante a interrupção do tratamento, não sendo necessário fazer desmame da medicação**<sup>1</sup>. Por sua vez, a venlafaxina é um dos antidepressivos com maior associação à síndrome de abstinência<sup>6</sup>, fato que potencialmente pode impactar a aderência terapêutica.

## SEGURANÇA

Um grande estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, avaliou as seguranças cardiovascular e cerebrovascular em mais de 2 mil pacientes. Durante seguimento de um ano ocorreram apenas dois eventos maiores; um infarto agudo do miocárdio no grupo “placebo” e um provável acidente vascular cerebral no grupo “desvenlafaxina”<sup>2</sup>. O excesso de risco de eventos cardiovasculares com a desvenlafaxina, em comparação ao placebo, foi de -1,07 por 1000 pacientes-ano (intervalo de confiança [IC 90%]: -2,86 a 0,72), indicando ausência de aumento do risco com a desvenlafaxina<sup>2</sup>.

Uma análise do eletrocardiograma mostrou aumento estatisticamente significativo, porém clinicamente irrelevante, do intervalo QT corrigido<sup>2</sup>. Por outro lado, um estudo em voluntários, com a dose de 600 mg/dia, não observou aumento do intervalo QT corrigido<sup>8</sup>.

Um estudo com 874 pacientes não mostrou ocorrência de fibrilação atrial ou eventos cardíacos isquêmicos com a desvenlafaxina<sup>9</sup>.

Em análise integrada de nove estudos (n = 2950) duplos-cegos e controlados, que utilizaram desvenlafaxina 50 ou 100 mg em comparação ao placebo, a desvenlafaxina não alterou significativamente o intervalo QT corrigido no eletrocardiograma<sup>10</sup>.

## EFEITOS ADVERSOS

Disfunção sexual é um sintoma comum do TDM e que pode ser agravado com o uso de fármacos antidepressivos<sup>11</sup>. **Estudos realizados por Clayton e cols. demonstraram baixo potencial de disfunção sexual com o tratamento com desvenlafaxina<sup>12-14</sup>, o que potencialmente pode aumentar a aderência terapêutica, já que efeitos adversos relacionados à sexualidade são um possível fator associado à má aderência terapêutica<sup>15</sup>.**

Em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo que demonstrou a eficácia da desvenlafaxina 50 ou 100 mg/dia no tratamento do TDM, também foi avaliada a ocorrência de disfunção sexual pela Escala de Experiência Sexual do Arizona (ASEX). Essa é uma escala sensível para a detecção de disfunção sexual e incluiu cinco elementos principais: impulso sexual, excitabilidade, ereção peniana/lubrificação vaginal, capacidade de atingir orgasmo e satisfação com o orgasmo. **As taxas de disfunção sexual foram semelhantes com ambas as doses de desvenlafaxina e o placebo, tanto na avaliação basal (52%, 56% e 54%, com placebo e desvenlafaxina 50 e 100 mg/dia, respectivamente), como na avaliação após oito semanas de tratamento (45%, 49% e 47% com placebo e desvenlafaxina 50 e 100 mg/dia, respectivamente; p > 0,05)<sup>13</sup>.**

Uma metanálise avaliou os efeitos da desvenlafaxina sobre a função sexual em pacientes com TDM. Foram incluídos 1580 pacientes (em uso de desvenlafaxina 50 ou 100 mg/dia ou placebo). A pontuação basal na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D17) variou de 23,3 a 23,5. A função sexual foi avaliada pela ASEX. A disfunção sexual foi considerada a partir da pontuação ASEX ≥ 19 ou pontuação ≥ 4 em três itens ou pontuação ≥ 5 em um item qualquer. Após oito semanas de tratamento, não houve diferenças nas taxas de disfunção sexual entre os grupos “desvenlafaxina” e “placebo” (*odds ratio* [OR]: 1,20; IC: 0,93-1,56; p = 0,162 para 50 mg/dia e OR: 1,13; IC: 0,79-1,60; p = 0,497 para 100 mg/dia)<sup>14</sup>.

Ao considerar a presença de disfunção sexual na avaliação basal, observou-se que a dose de 50 mg/dia não teve influência sobre a função sexual, porém a dose de 100 mg/dia teve impacto

negativo discreto sobre a função sexual dos pacientes que não apresentavam disfunção na avaliação inicial (OR: 1,676; IC 95%: 1,003- 2,801). Essa metanálise ainda mostrou existir correlação entre a pontuação HAM-D17 e a função sexual na avaliação basal (p < 0,0001). A melhora dos sintomas depressivos foi associada à melhora da pontuação ASEX, tanto nos pacientes portadores de disfunção sexual quanto naqueles que não a apresentavam, de acordo com a avaliação inicial<sup>14</sup>.

Em relação à disfunção sexual, a venlafaxina e outros antidepressivos se associam a elevadas taxas de eventos adversos. Em um estudo espanhol, multicêntrico e prospectivo, foi demonstrado que a venlafaxina se associou a eventos adversos relativos à sexualidade em 67,3% dos pacientes. Outros antidepressivos também se associaram à disfunção sexual em grande parcela dos pacientes<sup>16</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

**A desvenlafaxina é um inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina eficaz no tratamento do transtorno depressivo maior em sua dose inicial de 50 mg/dia, a qual já apresenta inibição da recaptção de serotonina e da noradrenalina. A desvenlafaxina apresenta bom perfil de segurança cardiovascular, baixo risco de disfunção sexual e de interações medicamentosas, devido à quase ausência de afinidade por receptores muscarínicos, histaminérgicos H1 e alfa-1-adrenérgicos, além de não inibir a monoaminoxidase<sup>1,2,8-13,15</sup>. Sua baixa associação a esses efeitos adversos é um fator que potencialmente pode melhorar a aderência terapêutica, um fator fundamental para o sucesso terapêutico<sup>15</sup>.**

**A desvenlafaxina está disponível nas apresentações de 50 mg e 100 mg, em comprimidos de liberação prolongada, não sendo necessários a titulação da dose ou o desmame quando utilizada na dose habitual de 50 mg/dia<sup>1,3,4</sup>. Finalmente, a desvenlafaxina apresenta algumas vantagens importantes quando comparada à venlafaxina, principalmente em relação à não necessidade de titulação de dose, à ausência de síndrome de abstinência com a interrupção do fármaco e ao baixo risco de efeitos adversos ligados à sexualidade<sup>1,6</sup>.**

## Referências Bibliográficas:

1. Lieberman DZ, Massey SH. Desvenlafaxine in major depressive disorder: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid*. 2010 Jun 15;4:67-82.
2. Archer DF, Pinkerton JV, Guico-Pabia CJ, Hwang E, Cheng RF. Study 3353 Investigators. Cardiovascular, cerebrovascular, and hepatic safety of desvenlafaxine for 1 year in women with vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause*. 2013;20(1):47-56.
3. Pristiq® - Product Monography. [Bula]. Kirkland, Quebec: ©Pfizer Canada Inc.; 2014. Disponível em: [http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201505/Pristiq\\_DC\\_PM\\_E\\_170902\\_3Dec2014.pdf](http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201505/Pristiq_DC_PM_E_170902_3Dec2014.pdf). Acesso em novembro/2017.
4. Pristiq™. [Bula]. Newbridge, Irlanda: Pfizer Ireland Pharmaceuticals/Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda; 2015. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/visa\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pnuTransacao=8720082015&pldAnexo=2877643](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/visa_bula/frmVisualizarBula.asp?pnuTransacao=8720082015&pldAnexo=2877643). Acesso em novembro/2017.
5. Kornstein SG, McIntyre RS, Thase ME, Boucher M. Desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin. Pharmacother*. 2014;15(10):1449-63.
6. Guzman F. [Internet]. Venlafaxine and desvenlafaxina: differences and similarities. London: Psycho-Pharmacology; [s.d.]. Insite. Disponível em: <https://psychopharmacologyinstitute.com/antidepressants/snr/s/venlafaxine-desvenlafaxine-differences-similarities/>. Acesso em novembro/2017.
7. Soares S. Venlafaxina: inibição simultânea da serotonina, noradrenalina e dopamina permite uma ampla gama de indicações. *RBM* 2012;69(Especial Neuropsiquiatria 8):5-13.
8. Paul J, Behrle JA, Richards LS, Menton R, Nichols AI, Posener JA. Effect of desvenlafaxine succinate on QT interval in healthy adult female subjects: a double-blind, placebo- and moxifloxacin-controlled crossover study. Poster presented at: 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 20-25, 2006; Toronto, Canada.
9. Pfizer Inc. Study 3151A1-193-US. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 50 mg/day of DVS SR in Adult Outpatients With Major Depressive Disorder. Public Disclosure Synopsis: Protocol 3151A1-3360-WW; 05 December 2014. Disponível em: <https://goo.gl/ExN8CV>. Acesso em novembro/2017.
10. Carrasco JL, Kornstein SG, McIntyre RS, Fayyad R, Prieto R, Salas M, et al. An integrated analysis of the efficacy and safety of desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(3):134-46.
11. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(2):157-64.
12. Clayton AH, Reddy S, Focht K, Musgnung J, Fayyad R (2013b). An evaluation of sexual functioning in employed outpatients with major depressive disorder treated with desvenlafaxine 50 mg or placebo. *J Sex Med*. 2013;10:768-76.
13. Clayton A, Tourian KA, Focht K, Hwang E, Cheng RFJ, Thase ME. Desvenlafaxine 50- and 100-mg/d vs placebo for the treatment of major depressive disorder: a phase 4, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(5):562-9.
14. Clayton AH, Hwang E, Kornstein SG, Tourian KA, Cheng RF, Abraham L, Mele L, Boucher M. Effects of 50 and 100 mg desvenlafaxine versus placebo on sexual function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(6):307-15.
15. Higgins A, Nash M, Lynch AM. Antidepressant-associated sexual dysfunction: impact, effects, and treatment. *Drug Healthc Patient Saf*. 2010;2:141-50.
16. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction*. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21.