



ANTI-DEPRESSIVOS: SÃO TODOS IGUAIS?

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009 Feb 28; 373 (9665): 746-58. Disponível em [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)60046-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60046-5/fulltext) [accedido a 18/02/2009].

Introdução

A depressão é uma das doenças mais medicadas nos Cuidados de Saúde Primários, em parte pela rápida expansão das opções terapêuticas nas últimas duas décadas. No entanto, a proliferação de novas hipóteses farmacológicas levanta questões acerca da melhor escolha a ter em conta para cada doente. Alguns estudos já salientaram diferenças na eficácia entre anti-depressivos de segunda geração, mas os resultados revelaram-se inconsistentes. Procedeu-se, assim, a uma meta-análise com o objectivo de determinar a eficácia e aceitabilidade de 12 anti-depressivos de nova geração na depressão.

Métodos

Para identificar estudos relevantes, efectuou-se uma pesquisa sistemática de ensaios registados no grupo de depressão, ansiedade e neurose da *Cochrane Collaboration*, desde 1991 a 30 de Novembro de 2007. Contactaram-se ainda a indústria e entidades reguladoras para identificar estudos não publicados. Os estudos foram revistos de forma independente por dois investigadores e classificados quanto à sua qualidade (aleatorização e ocultação). Foram excluídos os estudos de qualidade inadequada. Dos estudos potencialmente seleccionáveis, foram

contactados os investigadores para fornecimento de dados que completassem os artigos originais. Os *outcomes* primários foram a resposta ou a descontinuação do tratamento nas 8 primeiras semanas (aceitabilidade). A resposta ao tratamento foi definida como uma melhoria em 50% nas escalas de depressão de Hamilton ou Montgomery-Åsberg ou uma classificação de melhorado ou muito melhorado na Impressão Clínica Global.

Foram incluídas comparações dos seguintes anti-depressivos, em monoterapia, no tratamento agudo da depressão *major* do adulto: citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina, fluvoxamina (inibidores da recaptção da serotonina), reboxetina (inibidor da recaptção de noradrenalina), duloxetine, milnaciprano (inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina), bupropiona, venlafaxina (inibidores da recaptção de noradrenalina e dopamina) e mirtazapina (tetracíclico). Foram excluídos grupos placebo e mulheres com depressão pós-parto.

Uma meta-análise multi-estatística foi utilizada para comparar a eficácia dos anti-depressivos. Definiram-se as doses equivalentes de cada fármaco, para possibilitar a comparação dos seus resultados. As comparações de eficácia foram expressas tendo a fluoxetine como o fármaco de referência, por ter sido o primeiro dos 12 a ser comercializado e por ser o fármaco de referência nos restantes estudos.

Resultados

Foram seleccionados 117 estudos aleatorizados, englobando no total

25.928 participantes, após exclusão de artigos por razões relacionadas com o próprio desenho do estudo, contexto e participantes.

O escitalopram, mirtazapina, sertralina e a venlafaxina foram significativamente mais eficazes que a duloxetine, fluoxetine, fluvoxamina, paroxetina e reboxetina. A reboxetina foi significativamente menos eficaz que os restantes 11 anti-depressivos. Em termos de aceitabilidade, a duloxetine e a paroxetina foram menos bem toleradas que o escitalopram e a sertralina; a fluvoxamina menos bem tolerada que o citalopram, escitalopram e sertralina; a venlafaxina menos bem tolerada que o escitalopram. A reboxetina foi menos bem tolerada que todos os outros anti-depressivos. O escitalopram, a sertralina, a bupropiona e o citalopram foram os anti-depressivos mais bem tolerados.

Discussão

Estes resultados podem ajudar na escolha entre anti-depressivos de nova geração no tratamento da depressão aguda, pois encontraram-se diferenças significativas, tanto estatística como clinicamente.

Indicam que os tratamentos mais eficazes (mirtazapina e venlafaxina) poderão não ser os melhores, pela sua aceitabilidade. Assim, o escitalopram e a sertralina podem ser a melhor escolha no início do tratamento da depressão moderada a severa. Salienta-se que a sertralina tem um custo inferior ao do escitalopram em muitos países, sendo que esta vantagem poderá tornar a sertralina como o tratamento de escolha na abordagem da depressão aguda. No entanto, não foi efectua-



da uma análise de custo-eficácia que tivesse em conta os outros custos associados ao tratamento com anti-depressivos. A reboxetina, fluvoxamina, paroxetina e a duloxetine foram os fármacos menos eficazes e com menor aceitabilidade, tornando-os como opções menos favoráveis como escolha terapêutica na depressão. A reboxetina foi a menos tolerada e não deverá ser utilizada como fármaco de primeira linha.

Estes resultados aplicam-se apenas ao tratamento da fase aguda da depressão (8 semanas). Tendo em conta que o efeito clínico dos anti-depressivos ocorre geralmente às 6 semanas de tratamento, uma nova análise com 16-24 semanas de tratamento poderia conduzir a resultados diferentes. Por conveniência dos autores, a aceitabilidade neste estudo foi medida através de taxas de desistências e não por reacções adversas devido à impraticabilidade de análise.

Há que considerar que a maioria dos estudos que abordou novos anti-depressivos (mirtazapina, escitalopram, bupropiona e duloxetine) foi suportada pelas empresas farmacêuticas responsáveis pela comercialização dos respectivos fármacos, constituindo um viés significativo.

Comentário

Este estudo foi bem desenhado e fornece informação relevante para a nossa prática clínica. Dado o elevado leque de opções terapêuticas surge muitas vezes, na nossa prática clínica, a dúvida sobre qual o tratamento farmacológico a iniciar. A escassez de estudos comparativos

de grandes dimensões e independentes da indústria farmacêutica torna esta escolha ainda mais difícil. Ao comparar os diferentes anti-depressivos de nova geração, este estudo constitui um avanço na decisão terapêutica a tomar.

Os fármacos comparados têm estrutura e mecanismos de acção semelhantes. No entanto, este estudo não só é dos primeiros a estabelecer comparação em termos de aceitabilidade e eficácia entre os vários fármacos da mesma classe, como é o primeiro a revelar que há diferenças significativas entre eles. É importante que seja feito este tipo de comparações, seja neste ou noutros grupos farmacológicos, para que possamos fundamentar as decisões. Mais do que isso, esta investigação compreende e caracteriza os resultados finais em melhoria dos sintomas depressivos (eficácia) e a aceitabilidade, medidas que têm em conta o estado funcional do doente. Esta abordagem é particularmente útil no estudo de doenças crónicas.

As conclusões do estudo resultaram de uma comparação probabilística directa e indirecta, através da construção de um diagrama, e não pela análise de grupos diferentes para cada um dos fármacos. Tal método não permite uma caracterização homogénea de doença por cada grupo. Por outro lado, este método permitiu a inclusão de quase 26.000 indivíduos no estudo, o que seria difícil num único ensaio. Ao aplicar uma análise estatística entre os fármacos do estudo, conclui-se acerca dos melhores fármacos a serem utilizados em primeira linha no tratamento da depressão.

O desenho deste estudo também difere dos já existentes por não efectuar comparações com grupos placebo. Ao fazê-lo, para além de salientar as diferenças entre fármacos da mesma classe, o estudo corresponde a um desafio ético ao não usar medicamentos placebo, numa altura em que está provada a eficácia de múltiplos tratamentos para a depressão. A escassez deste tipo de comparações pode dever-se ao facto da indústria farmacêutica revelar maior interesse nas conclusões que advêm da comparação com fármacos placebo, ou mesmo fármacos de outras classes.

A duração do estudo pode ser considerada curta. É possível que pudessem ocorrer diferenças significativas na eficácia clínica, se a duração do estudo fosse mais longa. Este dado é particularmente relevante na depressão, em que o tratamento deverá ter uma duração mínima de 6 meses e a remissão dos sintomas ocorre pelo menos 6 semanas após o início do tratamento.

Os resultados do estudo são de relevante aplicabilidade clínica porque, para além do efeito terapêutico, foram considerados resultados clínicos tais como efeitos adversos e custo inerente.

Considerando a importância que a utilização dos anti-depressivos assume actualmente e a escassez de comparações entre antidepressivos da mesma classe, torna-se importante considerar as recomendações específicas deste estudo.

Cláudia Ho
USF AlphaMouro
Centro de Saúde Dr. Joaquim Paulino
Rio de Mouro