



Comparação entre SNRI e SSRI na indução da remissão da perturbação depressiva major: uma revisão baseada na evidência

Ana Dias Amaral*

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia dos inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (SNRI) face aos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI) na indução de remissão na perturbação depressiva major.

Fontes de dados: PubMed, bases de dados de medicina baseada na evidência e o Índice de Revistas Médicas Portuguesas.

Métodos da revisão: Pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), revisões sistemáticas e meta-análises publicadas até 13/01/2013, bem como de ensaios clínicos (ECA) desde 01/01/2011 até 13/01/2013, utilizando os termos MeSH *depressive disorder, major; venlafaxine; duloxetine*, bem como os descritores portugueses depressão e antidepressivos de segunda geração. Para classificar a força de recomendação e os níveis de evidência foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)*, da *American Family Physician*.

Resultados: Foram encontrados 223 artigos. Destes, três NOC e nove revisões sistemáticas/meta-análises foram selecionadas. Nenhum ECA cumpria os critérios de inclusão. Tanto os SNRI como os SSRI são considerados terapêutica de primeira linha (nível de evidência [LE] 1) e não há evidência clara de superioridade dos SNRI face aos SSRI (LE 2). Contudo, a evidência mais consistente indica a maior eficácia da venlafaxina sobre a fluoxetina e paroxetina (LE 2). As NOC salientam a importância de escolher um antidepressivo com base no seu perfil de segurança e em aspetos relacionados com o paciente (LE 1).

Conclusões: Tanto os SNRI como os SSRI são uma boa escolha (força de recomendação [SOR] A) para o tratamento da depressão. As características do fármaco e do paciente têm de ser levadas em conta na escolha do antidepressivo (SOR A). Num doente sem morbilidades, alguns SNRI mostram maior eficácia na remissão da depressão, mas não se pode falar de um efeito de classe. A escolha de SNRI em detrimento de um SSRI para atingir a remissão da depressão não é suportada pela evidência atual (SOR B).

Palavras-chave: Depressão; Antidepressivos de Segunda Geração; Indução de Remissão; Medicina Baseada em Evidências.

INTRODUÇÃO

Desde o início do projeto *Global Burden of Disease* da Organização Mundial de Saúde, em 1990, o prognóstico da maioria das doenças passou a ser medido pelos níveis de morbilidade e não tanto pela mortalidade que condicionam. As doenças mentais são, indiscutivelmente, uma das mais relevantes fontes de morbilidade nas populações. De facto, o projeto *Global Burden of Disease* estima que a perturbação depressiva ma-

jor tornar-se-á a primeira causa de perda de «anos de vida ajustados em função da incapacidade» (*disability-adjusted life years*) nos países desenvolvidos em 2020.¹

Nos últimos meses têm sido veiculadas notícias afirmando que cada vez mais portugueses são diagnosticados com depressão: até um quarto da população adulta portuguesa admite já ter sofrido um episódio depressivo – estudo efetuado por entrevista telefónica e conduzido pela empresa GFK Metris sob orientação científica da Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental.²⁻³ A atual crise económica e as altas taxas de desemprego parecem ser duas causas importantes deste aparente aumento de incidência.

*Interna do ano comum, USF Porta do Sol, ULS Matosinhos.



Entre 1991 e 2002, a prevalência de depressão na população americana mais do que duplicou, atingindo então valores na ordem dos 7%.⁴ Em Portugal, há poucos estudos visando a evolução da prevalência desta patologia. Um estudo de 2005 mostrou que a prevalência na população geral portuguesa é sobreponível à americana; além disso, 15 a 20% dos utentes dos Cuidados de Saúde Primários têm diagnóstico de depressão.⁵

De acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision* (DSM-IV-TR), o diagnóstico de perturbação depressiva major é efetuado quando existem sintomas por duas semanas, pelo menos, durante a maior parte do dia, com alteração no estado funcional prévio. São necessários pelo menos cinco sintomas e um deles é obrigatoriamente o humor deprimido e/ou anedonia. Os outros incluem variações no peso corporal de mais de 5% ou alterações no apetite, perturbação do sono (insónia ou hipersónia), agitação ou lentificação psicomotora, fadiga ou perda de energia, sentimentos de desvalorização pessoal ou culpa excessiva, diminuição da capacidade para tomar decisões ou de concentração e pensamentos recorrentes de morte.⁶

Uma vez que os especialistas em Medicina Geral e Familiar estão cada vez mais envolvidos no tratamento da depressão, estamos interessados em estudar fármacos de primeira-linha usados nesta patologia: inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI), como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e escitalopram, e inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (SNRI), como a venlafaxina e duloxetina. O principal objetivo deste trabalho foi comparar a eficácia entre os SNRI e os SSRI no que diz respeito à remissão dos sintomas depressivos. Para tal, conduzimos uma revisão baseada na evidência de acordo com as instruções da *American Family Physician*⁷ e da Revista Portuguesa de Clínica Geral.⁸

MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa em bases de dados de reconhecida qualidade na área da Medicina Baseada na Evidência: *National Guideline Clearinghouse, Guidelines Finder, Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase, The Cochrane Library, Bandolier, DARE, PubMed and TRIP database*. O Índice de Revistas Médicas Portuguesas foi também consultado.

Os termos MeSH utilizados foram: *depressive disorder, major; venlafaxine; duloxetine*. Os descritores portugueses *depressão* e *antidepressivos de segunda geração* foram também empregues. Pretendia-se incluir apenas normas de orientação clínica (NOC), revisões sistemáticas, meta-análises e en-

saios clínicos aleatorizados (ECA). A pesquisa incluiu todos os artigos encontrados até 13/01/2013, exceto no que toca aos ECA (incluídos os estudos entre 01/01/2011 e 13/01/2013).

Os critérios de inclusão desta revisão foram:

- População: adultos (>18 anos), sem outras comorbilidades, no primeiro episódio de depressão major, tratados em regime de ambulatório hospitalar ou nos Cuidados de Saúde Primários;
- Intervenção: SNRI comparados com SSRI;
- Resultados: remissão da depressão entre as 6 e as 12 semanas de tratamento (fase aguda). A remissão foi definida segundo dois critérios: 1) total de até 7-8 pontos na *Hamilton Rating Scale for Depression* ou até 10-12 na *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; ou 2) redução em pelo menos 50% da pontuação reportada em ambas as escalas imediatamente antes da instituição terapêutica.

Os critérios de exclusão considerados foram:

- Tipologia dos estudos: estudos não-randomizados; estudos conduzidos em animais;
- População: indivíduos com menos de 18 anos, doentes com história de depressão, depressão concomitante a outras doenças psiquiátricas, depressão associada a fármacos, doentes hospitalizados;
- Intervenção: ausência de comparação com SSRI, comparação entre SNRI, comparação com outras classes de antidepressivos, comparação com psicoterapia, comparação com placebo;
- Resultados: qualquer outro resultado que não o do atingimento da remissão, tal como definida anteriormente.

Estudos duplicados ou ECA já incluídos em meta-análises selecionadas foram também excluídos. O nível de evidência e a força de recomendação dos vários artigos, quando ausente, foi atribuído pela autora, de acordo com os critérios da escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*.⁹ Classificações baseadas noutras escalas, incluídas em alguns dos estudos, foram convertidas para a escala SORT.

RESULTADOS

Foram encontrados 223 artigos, 12 dos quais de acordo com os critérios de inclusão: três NOC e nove revisões sistemáticas/meta-análises. Nenhum dos ECA respeitava os critérios pré-estabelecidos. Todos os estudos estão sumarizados nas tabelas I e II.

1. NOC

As NOC da *Canadian Network for Mood and Anxiety Treat-*



TABELA I. Normas de Orientação Clínica (NOC)

NOC	Ano	Conclusão	LE
CANMAT ¹⁰	2009	Basear a escolha em fatores individuais do doente (SOR A).	1
		A venlafaxina é superior à fluoxetina (na remissão). A duloxetina é superior à paroxetina (na remissão).	2
APA ¹¹	2010	Basear a escolha em fatores clínicos ou preferência do doente (SOR A).	1
		A venlafaxina e duloxetina são tão eficazes quanto os SSRI. Os SNRI aparentam ligeira superioridade na depressão grave.	2
The Royal College of Psychiatrists NICE ¹²	2010	Os SSRI devem ser primeira escolha (SOR B). A venlafaxina e duloxetina não são superiores aos SSRI.	2

Abreviaturas: LE – nível de evidência; SOR – força de recomendação; SSRI – inibidores seletivos da recaptção da serotonina; SNRI – inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina.

ments (CANMAT)¹⁰ afirmam que a escolha de um antidepressivo específico se deve basear em fatores individuais, como os perfis de tolerabilidade ou de sintomas (força de recomendação [SOR] A), indicando que tanto os SSRI como os SNRI são fármacos de primeira linha (SOR A). Contudo, é declarado que a venlafaxina é superior à fluoxetina (nível de evidência [LE] 1) e que a duloxetina é superior à paroxetina (LE 2) no atingimento da remissão.

A *American Psychiatric Association* (APA)¹¹ tem também normas claras quanto ao conceito já referido: a escolha de qualquer antidepressivo deve ser guiada por fatores clínicos, como a gravidade da doença ou a própria preferência do doente (SOR A). Novamente, os SSRI e SNRI são considerados fármacos de primeira escolha (SOR A). As NOC da APA afirmam também que a venlafaxina e duloxetina são tão eficazes quanto os SSRI (LE 1) e que os SNRI podem ter uma ligeira vantagem quando comparados com SSRI, principalmente nos quadros clínicos mais graves (LE 2).

As orientações do *Royal College of Psychiatrists/National Institute for Health & Clinical Excellence* (NICE)¹² sugerem a escolha de um SSRI quando se pretende utilizar um antidepressivo, já que existe mais experiência com esta classe (SOR B). Contudo, e ao contrário das NOC da CANMAT, afirma-se que nem a venlafaxina nem a duloxetina são superiores na indução de remissão de sintomas depressivos quando comparadas com SSRI, em qualquer dose, quer no tratamento hospitalar em ambulatório quer no contexto dos cuidados de saúde primários (LE 2).

2. Revisões sistemáticas e meta-análises

Uma revisão da *Cochrane* de 2012¹³ comparou a duloxetina com um SSRI (paroxetina, escitalopram ou fluoxetina). Nenhuma destas comparações se mostrou conclusiva e, no geral, não se encontraram dados estatisticamente significativos que afirmassem ou negassem a superioridade da duloxetina. Os ECA incluídos neste estudo eram similares em termos de desenho de estudo; no entanto, a maioria levantava questões metodológicas – muitos não

reportavam de que forma a dupla ocultação (*blinding*) e a distribuição por grupos (*allocation*) fora efetuada. Por estes possíveis vieses, foi atribuído a este estudo um nível de evidência 2. Para além disso, muitos eram patrocinados pela indústria farmacêutica com risco de sobrestimação de resultados.

Em 2010, Machado e colegas¹⁴ compararam os SNRI duloxetina e venlafaxina com vários SSRI (escitalopram, fluoxetina, paroxetina ou sertralina), tendo sido mostrada a superioridade dos SNRI (*odds ratio* [OR] 1,27, intervalo de confiança [IC] 95% 1,06-1,52, $p = 0,007$). Os ECA incluídos neste estudo foram classificados com «muito bom» através da lista de verificação de Downs-Black, aplicada pelos próprios autores. Analisados os 27 itens desta escala, verificámos que inclui os cinco critérios de boa qualidade da escala SORT (distribuição aleatória pelos grupos, dupla ocultação, análise por intenção de tratar, tamanho da amostra adequado e seguimento superior a 80%). Por este motivo, foi atribuído um nível de evidência 1. Este mesmo investigador¹⁵ já havia conduzido um estudo semelhante, concluindo que as taxas de remissão eram superiores com SNRI (49,0%) quando comparadas com SSRI (37,7%) ($p < 0,001$). Ao contrário do estudo de 2010, os autores não mencionam neste trabalho se foi efetuada uma análise da qualidade dos ECA incluídos, não sendo possível aferir da sua qualidade metodológica – nível de evidência 2.

As restantes meta-análises estudavam unicamente a venlafaxina. De Silva¹⁶ comparou este fármaco com o citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina. A análise do conjunto dos SSRI mostrou que a taxa de remissão era superior com a venlafaxina (OR 1,13, IC 95% 1,0-1,28,



TABELA II. Revisões sistemáticas e meta-análises

Autor, ano	População/intervenção	Resultados	Conclusão	LE
Cipriani et al, 2012 ¹³	11 ECA <i>n</i> = 3304 Duloxetina vs paroxetina (6 ECA), escitalopram (3 ECA) ou fluoxetina (2 ECA)	Duloxetina vs paroxetina OR 1,12, 95% IC 0,88-1,43, <i>p</i> = 0,36 Duloxetina vs escitalopram OR 1,31, 95% IC 0,87-1,97, <i>p</i> = 0,19 Duloxetina vs fluoxetina OR 0,81, 95% IC 0,46-1,44, <i>p</i> = 0,47	A superioridade da duloxetina não pode ser afirmada nem negada, uma vez que as diferenças encontradas no atingimento de remissão não são estatisticamente significativas.	2
De Silva et al, 2012 ¹⁶	26 ECA <i>n</i> = 5858 Venlafaxina vs fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram ou escitalopram	Venlafaxina vs <i>pool</i> de SSRI OR 1,13, 95% IC 1,0-1,28, <i>p</i> = 0,05 Venlafaxina vs fluoxetina OR 1,16, 95% IC 0,99-1,34, <i>p</i> = 0,06 Venlafaxina vs paroxetina OR 1,23, 95% IC 0,80-1,87, <i>p</i> = 0,35 Venlafaxina vs sertralina OR 1,28, 95% IC 0,71-2,31, <i>p</i> = 0,42 Venlafaxina vs citalopram OR 1,01, 95% IC 0,71-1,44, <i>p</i> = 0,96 Venlafaxina vs escitalopram OR 0,92, 95% IC 0,62-1,35, <i>p</i> = 0,66	Embora a análise geral tenha mostrado uma significância limite favorecendo a venlafaxina em detrimento dos SSRI, a análise dos fármacos individuais não mostrou superioridade da venlafaxina sobre qualquer um deles.	1
Gartlehner et al, 2011 ¹⁷	6 ECA <i>n</i> = 1197 Venlafaxina vs fluoxetina	OR 1,47, 95% IC 1,16-1,86	A venlafaxina é superior à fluoxetina no que toca à indução de remissão.	2
Machado et al, 2010 ¹⁴	15 ECA <i>n</i> = 3094 Venlafaxina ou duloxetina vs fluoxetina, paroxetina, sertralina ou escitalopram	SNRI vs SSRI OR 1,27, IC 95% 1,06-1,52, <i>p</i> = 0,007	Os resultados favorecem o uso de SNRI sobre os SSRI quando se pretende atingir a remissão da depressão.	1
Bauer et al, 2009 ¹⁸	34 ECA <i>n</i> = 7155 Venlafaxina vs fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram ou escitalopram	Venlafaxina vs <i>pool</i> de SSRI OR 1,19, IC 95% 1,06-1,34 Venlafaxina vs fluoxetina OR 1,18, IC 95% 1,00-1,39 Venlafaxina vs paroxetina OR 1,49, IC 95% 1,14-1,96 Venlafaxina vs sertralina OR 1,12, IC 95% 0,86-1,48 Venlafaxina vs citalopram OR 2,52, IC 95% 0,60-12,45 Venlafaxina vs escitalopram OR 0,90, IC 95% 0,61-1,34)	Embora a comparação da venlafaxina com os SSRI como classe tenha mostrado a superioridade do primeiro, as comparações individuais revelaram que apenas a fluoxetina (no limite) e a paroxetina são inferiores à venlafaxina. Nada se pode concluir no que toca aos restantes três fármacos.	2
Llorca et al, 2007 ¹⁹	2 ECA <i>n</i> = 483 Escitalopram vs venlafaxina	OR 1,29, IC 95% 0,84-1,98	Embora o estudo aparentemente favoreça o uso de escitalopram, não se podem retirar conclusões, por não existir significado estatístico.	2

TABELA II. (continuação)

Autor, ano	População/intervenção	Resultados	Conclusão	LE
Machado et al, 2006 ¹⁵	15 ECA n = 2458 SNRI vs SSRI	Taxas de remissão: SNRI 49,0% vs SSRI 37,7% ($p < 0,001$)	Quando se opta por um SNRI, as taxas de remissão são significativamente mais elevadas.	2
Cipriani et al, 2005 ²⁰	9 ECA n = 1891 Venlafaxina vs fluoxetina	OR 1,40, IC 95% 1,15-1,70	A venlafaxina levou a taxas de remissão significativamente mais altas, quando comparada com a fluoxetina.	2
Smith et al, 2002 ²¹	20 ECA n = 3844 Venlafaxina vs fluoxetina, paroxetina ou sertralina	Venlafaxina vs <i>pool</i> de SSRI OR 1,43, IC 95% 1,21-1,71 Venlafaxina vs fluoxetina OR 1,42, IC 95% 1,17-1,73 Venlafaxina vs paroxetina OR 1,4, IC 95% 1,05-1,88 Venlafaxina vs sertralina OR 2,57, IC 95% 1,15-5,82	A venlafaxina é significativamente superior à fluoxetina, paroxetina e sertralina, quando se analisam as taxas de remissão.	2

Abreviaturas: LE – nível de evidência; ECA – ensaio clínico aleatorizado; OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; SSRI – inibidores seletivos da recaptção da serotonina; SNRI – inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina; AD – antidepressivos

$p = 0,05$), apesar de não apresentar um significado estatístico conclusivo. Quando se analisaram os cinco antidepressivos individualmente, nenhuma das comparações foi estatisticamente significativa. Todos os ECA foram analisados aquando da sua seleção, quanto à distribuição por grupos, ocultação, seguimento e análise por intenção de tratar, tendo sido incluídos unicamente artigos que preenchessem estes critérios de qualidade. Por estas razões, a meta-análise foi classificada com um nível de evidência 1.

A meta-análise de antidepressivos de segunda geração de Gartlehner¹⁷ é extensamente citada e desenvolve numerosas comparações. Uma delas mostra que a venlafaxina é superior à fluoxetina (OR 1,47, IC 95% 1,16-1,86) quando se pretende estudar a indução de remissão. Analisando os estudos incluídos, verificámos que nem todos cumprem os critérios SORT para serem considerados de boa qualidade. Portanto, atribui-se um nível de evidência 2 a esta meta-análise.

Uma outra meta-análise¹⁸ comparativa da venlafaxina com SSRI (a maioria dos ECA referindo-se à fluoxetina e paroxetina, mas incluindo também a sertralina, citalopram e escitalopram) concluiu que este SNRI é significativamente mais eficaz na remissão quando comparado com os SSRI (OR 1,19, IC 95% 1,06-1,34). Não obstante, os fármacos mostraram resultados diferentes individualmente: enquanto a

venlafaxina parece superior à fluoxetina, com significado estatístico *borderline* (OR 1,18, IC 95% 1,00-1,39) e paroxetina (OR 1,49, IC 95% 1,14-1,96), comparações com outros SSRI revelaram-se inconclusivas. Alguns dos artigos incluídos são *open-label*. Devido a esta importante falha na qualidade global da meta-análise, a revisão foi classificada com um nível de evidência 2. Ressalva-se, ainda, o facto de a companhia responsável pela introdução no mercado da venlafaxina ter financiado este estudo.

Llorca¹⁹ comparou unicamente o escitalopram com a venlafaxina, concluindo que não existem diferenças entre estes antidepressivos. Contudo, não são fornecidas informações quanto à qualidade de ambos os ECA incluídos. Por esta razão, classificou-se esta meta-análise com um nível de evidência 2.

Antes da revisão previamente mencionada, Cipriani²⁰ já havia efetuado uma comparação entre a fluoxetina e outros antidepressivos, como a venlafaxina. De acordo com esta meta-análise, a venlafaxina é superior à fluoxetina no que concerne à remissão da depressão (OR 1,40, IC 95% 1,15-1,70). Os autores declaram que nenhum dos ECA tinha os métodos de randomização apropriadamente descritos; conseqüentemente, este é um estudo com um nível de evidência 2.

Por fim, uma última revisão²¹ confrontou a venlafaxina e SSRI, nomeadamente a fluoxetina, paroxetina e sertralina.



No conjunto, a venlafaxina mostrou-se superior aos SSRI (OR 1,43, IC 95% 1,21-1,71). Para além disso, a venlafaxina foi mais eficaz do que cada um dos três fármacos individualmente. Contudo, os autores afirmam que existiam ECA suficientes apenas para a fluoxetina. Mais, nenhum dos ECA descreveu os métodos de ocultação, pelo que não foi possível aferir da sua adequabilidade. Por estas razões, este estudo tem um nível de evidência 2. Mais uma vez, vários estudos eram patrocinados por companhias farmacêuticas, levantando questões no que toca a possíveis vieses.

CONCLUSÕES

Muito embora tenham sido pesquisadas múltiplas bases de dados, os estudos neste tópico são escassos e a sua evidência limitada. Em primeiro lugar, existem poucos estudos comparando terapêuticas de primeira-linha na perturbação depressiva major – muitos estudos comparam SSRI ou SNRI com placebo, classes de antidepressivos mais antigas, como os tricíclicos, ou agentes mais recentes, como a mirtazapina. O número de ECA recentes é parco e, embora as meta-análises constituam excelentes sínteses de informação, mais ensaios, envolvendo um maior número de doentes e múltiplos centros, são necessários para clarificar a inconsistência de alguns resultados. Além disso, um número significativo de ECA é conduzido pelos próprios produtores dos antidepressivos, incorrendo em possíveis vieses.

A heterogeneidade dos estudos e contradição de resultados não nos permite afirmar a superioridade dos SNRI face aos SSRI. Aliás, o conceito de superioridade de classe é discutível, uma vez que existe uma considerável variedade farmacológica dentro de cada uma.

Adicionalmente, embora a tolerabilidade e os efeitos laterais estejam além do âmbito desta revisão, não é razoável ignorar aspetos que desempenham um papel tão importante na escolha do antidepressivo ideal para o nosso doente e que, num significativo número de casos, tem outras patologias médicas que não podemos desprezar.

Pesando todos estes aspetos, retiram-se algumas conclusões:

- Aquando da escolha de um antidepressivo, deve considerar-se a tolerabilidade e perfil de efeitos adversos, segurança e custo, bem como aspetos relacionados com o doente – comorbilidades e medicação habitual (SOR A).
- No que toca à indução de remissão de sintomas na fase aguda do tratamento (até às doze semanas), tanto os SSRI como os SNRI são excelentes opções terapêuticas de primeira-linha na perturbação depressiva major (SOR A).

- No que toca a classes de antidepressivos, a escolha de um SNRI em detrimento de um SSRI não é suportada pela evidência atual (SOR B).
- Para pacientes sem outras comorbilidades, a venlafaxina pode ser preferida sobre a fluoxetina ou a paroxetina, considerando-se a indução de remissão na depressão (SOR B).
- Considerando a indução de remissão da sintomatologia depressiva, não existe evidência conclusiva que suporte preferir ou preterir a duloxetina face a qualquer SSRI (SOR B).

AGRADECIMENTOS

A autora agradece à Dr.^a Carla Nina, assistente de Medicina Geral e Familiar na USF Porta do Sol, pela orientação na elaboração deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray CJ, Lopez AD. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard University Press; 1996.
2. Sambado C. Depressão afeta um em cada quatro portugueses. RTP. 2012 Sep 27. Available from: <http://www.rtp.pt/noticias/index.php?article=590570&tm=8&layout=121&visual=49>
3. LUSA. Um em cada quatro portugueses já sofreu de depressão. Público. 2012 Sep 27. Secc Portugal, Sociedade. Available from: <http://www.publico.pt/sociedade/noticia/um-em-cada-quatro-portugueses-ja-sofreu-de-depressao-1564773>
4. Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2141-7.
5. Gusmao RM, Xavier M, Heitor MJ, Bento A, Almeida JM. O peso das perturbações depressivas: aspectos epidemiológicos globais e necessidades de informação em Portugal [Depressive disorder burden: global epidemiological issues and information needs in Portugal]. *Acta Med Port*. 2005;18(2):129-46. Portuguese
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th revised ed. Washington, DC: APA; 2000. ISBN 9780890420256
7. Siwek J, Gourlay ML, Slawson DC, Shaughnessy AF. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician*. 2002;65(2):251-8.
8. Braga R, Melo M. Como fazer uma revisão baseada na evidência [How to make an evidence-based clinical review article]. *Rev Port Clin Geral*. 2009;25(6):660-6. Portuguese
9. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56.
10. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2009;117 Suppl 1:S26-43.
11. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington, VA: APA; 2010.
12. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: the NICE guideline on the treatment and management of depression in adults. Up-



- dated ed. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010. ISBN 9781904671855
13. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nose M, Purgato M, Omori IM, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD006533.
 14. Machado M, Einarson TR. Comparison of SSRIs and SNRIs in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):177-88.
 15. Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1825-37.
 16. de 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;27(1):8-16.
 17. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155(11):772-85.
 18. Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Moeller HJ, Freemantle N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Apr;259(3):172-85.
 19. Llorca PM, Fernandez JL. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: clinical efficacy, tolerability and cost-effectiveness vs. venlafaxine extended-release formulation. *Int J Clin Pract*. 2007Apr;61(4):702-10.
 20. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD004185.
 21. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2002May;180:396-404.

CONFLITOS DE INTERESSE

A autora declara não ter conflito de interesses.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Ana Dias Amaral
Rua Rosária Martins Alves, 120
4510-652 Fânzeres
E-mail: ana.s.d.amaral@gmail.com

Recebido em 24-05-2013

Aceite para publicação em 12-05-2014

ABSTRACT

A COMPARISON OF SNRI AND SSRI FOR INDUCTION OF REMISSION IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Aim: To evaluate the effectiveness of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) compared to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) for induction of remission in major depressive disorder.

Data sources: PubMed, evidence-based medicine databases and *Índice de Revistas Médicas Portuguesas*.

Review methods: We searched guidelines, systematic reviews and meta-analyses published before 13th January 2013 and randomized clinical trials published between 1st January 2011 and 13th January 2013, using the MeSH terms *depressive disorder, major; venlafaxine; duloxetine*. Portuguese descriptors *depressão* and *antidepressivos de segunda geração* were also used. We used the Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) from the American Family Physician for classifying the levels of evidence and the strength of recommendations.

Results: 223 articles were found. Three guidelines, nine systematic reviews and meta-analyses were selected. No RCT were found meeting the inclusion criteria. Both SNRI and SSRI are considered first-line therapeutic choices (level of evidence [LE] 1) and there is no clear evidence for the superiority of SNRI over SSRI (LE 2). There is consistent evidence for the higher efficacy of venlafaxine over fluoxetine and paroxetine (LE 2). Guidelines highlight the importance of choosing an antidepressant by considering tolerability and patient-related aspects (LE 1).

Conclusions: SNRI and SSRI are both evidence-based choices for induction of remission in depression (strength of recommendation [SOR] A). Drug and patient characteristics must be taken into account when choosing the antidepressant (SORA). In a patient without co-morbidities, some SNRI show higher efficacy in remission of depression, but we cannot talk about a class effect. The choice of a SNRI over a SSRI to achieve remission of depression is not supported by the current evidence (SOR B).

Keywords: Major Depressive Disorder; Serotonin Uptake Inhibitors; Venlafaxine; Duloxetine; Remission Induction; Evidence-based Medicine.