

Venlift® OD

cloridrato de venlafaxina

Eficácia no tratamento de casos graves'

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: maiores taxas de remissão com antidepressivos duais

Dr. Acioly Luiz Tavares de Lacerda, MD, PhD
CRM-SP 74.712, RQE 61.766 (Psiquiatria)

Metanálises comprovam eficácia superior da venlafaxina em relação a outros ISRS*.

Nível de evidência I²

*duloxetine, fluoxetine, fluvoxamina e paroxetine.

A venlafaxina apresenta menor risco de descontinuação devido à falta de eficácia em comparação aos outros ISRS³

Segundo CANMAT 2014: A venlafaxina faz parte da primeira linha de tratamento do transtorno da ansiedade generalizada (nível I de evidência)



Proteção com blister alu-alu

Cápsulas que permitem aplicar o conteúdo em alimentos⁵

Referências bibliográficas: 1. Chatterjee A, Fayyad R. P-1074: Efficacy of Venlafaxine Compared with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) in Severe Major Depressive Disorder (mdd): Retrospective Pooled Analysis. European Psychiatry. 2012;27(S1):1-1. doi:10.1016/S0924-6330(12)75241-0. 2. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder, Section 3: Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016; 61(9):540-60. 3. Bartelmeir, Hansen RA, Morgan LC, 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. 4. Katzman M A, Bleau P, Chokkap P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry. 2014; 14(Suppl 1): F83. 5. Bula Venlift® OD.

VENLIFT® OD (cloridrato de venlafaxina). Registro MS - 1.0525.0014. USO ORAL. USO ADULTO. MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA. **Composição, Forma farmacêutica e Apresentações:** VENLIFT® OD 37,5mg: cada cápsula dura de liberação prolongada contém 42,43mg de cloridrato de venlafaxina, embalagens com 7 e 30 cápsulas. VENLIFT® OD 75mg: cada cápsula dura de liberação prolongada contém 84,85mg de cloridrato de venlafaxina, embalagens com 7 e 30 cápsulas. VENLIFT® OD 150mg: cada cápsula dura de liberação prolongada contém 169,70mg de cloridrato de venlafaxina, embalagens com 30 cápsulas. **Indicações:** tratamento da depressão, incluindo depressão com ansiedade associada; tratamento de ansiedade ou transtorno de ansiedade generalizada (TAG), incluindo tratamento em longo prazo; tratamento do transtorno de ansiedade social (TAS), também conhecido como fobia social; tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia. **Contraindicações:** hipersensibilidade a venlafaxina ou a qualquer componente da fórmula. Uso concomitante da venlafaxina e de qualquer inibidor da monoaminooxidase (IMAO). **Precauções e Advertências:** todos os pacientes tratados com venlafaxina devem ser apropriadamente monitorados e atentamente observados quanto à piora clínica e risco de suicídio. Atenção especial deve ser dada a síndrome serotoninérgica. Podem ocorrer convulsões com o tratamento com a venlafaxina. Este medicamento contém açúcar sacarose, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes. Pacientes com má absorção de glicose-frutose não devem tomar este medicamento. **Gravidez:** Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Lactação:** a venlafaxina é excretada no leite materno; portanto, deve-se decidir entre amamentar ou descontinuar o uso de venlafaxina. **Interações Medicamentosas:** IMAO, IRSN, ISRS, antibióticos, antipsicóticos, indinavir, haloperidol, cimetidina, imipramina, cetoconazol, metoprolol, risperidona. **Reações Adversas:** os sintomas mais comuns relatados pelos pacientes são: tonturas, cefaleia, insônia, dor de cabeça, sedação, náuseas, boca seca, constipação e hiperidrose. **Posologia:** recomenda-se a administração de VENLIFT® OD junto com alimentos, aproximadamente no mesmo horário todos os dias. **Depressão Maior:** a dose inicial recomendada é de 75mg 1x/dia, podendo ser ajustada até 225mg/dia. **TAG:** a dose inicial recomendada é de 75mg 1x/dia, podendo ser ajustada até 225mg/dia. **Fobia Social:** a dose recomendada é de 75mg 1x/dia. **Transtorno do Pânico:** a dose inicial recomendada é de 75mg 1x/dia, podendo ser ajustada até 225mg/dia. **Pacientes Especiais:** Insuficiência Renal: a dose diária total de VENLIFT® OD deve ser reduzida em 25% a 50% nos pacientes com insuficiência renal com taxa de filtração glomerular (TFG) de 10 a 70 mL/min. A dose diária total de VENLIFT® OD deve ser reduzida em até 50% nos pacientes em hemodiálise. **Insuficiência Hepática:** a dose diária total de VENLIFT® OD deve ser reduzida em até 50% em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. (Jan 2024). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA E RETENÇÃO DE RECEITA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Contraindicação: hipersensibilidade a venlafaxina ou a qualquer componente da fórmula. **Interação Medicamentosa:** IMAO. VENLIFT® OD é um medicamento. Durante o seu uso não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.





TRATAMENTO DA DEPRESSÃO:

maiores taxas de remissão com
antidepressivos duais

Dr. Acioly Luiz Tavares de Lacerda, MD, PhD
CRM-SP 74.712, RQE 61.766 (Psiquiatria)



TRATAMENTO DA DEPRESSÃO:

maiores taxas de remissão com antidepressivos duais

Dr. Acioly Luiz Tavares de Lacerda, MD, PhD | CRM-SP 74.712, RQE 61.766 (Psiquiatria)

Professor Adjunto Livre-docente do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenador do PRODAF – Programa de Transtornos Afetivos da Unifesp. Coordenador da Unidade de Sistema Nervoso Central da BR Trials – Clinical Research

Introdução

A depressão maior é uma doença recorrente, associada a incapacidade e importante prejuízo na qualidade de vida, que afeta até 20% da população geral ao longo da vida. A incapacidade associada à depressão aumentou mais de 50% nas duas últimas décadas e, atualmente, representa a segunda causa mais frequente de incapacidade.¹ Importantes esforços de pesquisa têm possibilitado um avanço significativo no entendimento da depressão maior, mas a sua fisiopatologia ainda não é completamente compreendida. Segundo a hipótese monoaminérgica da depressão, três neurotransmissores são considerados centrais para o desenvolvimento e resolução dos transtornos depressivos: serotonina, noradrenalina e dopamina. A disfunção em um (ou mais) desses sistemas resultaria em um conjunto de sintomas relacionados à síndrome depressiva. Desse modo, a hipótese monoaminérgica “guiou” o desenvolvimento de novos antidepressivos nas últimas seis décadas, em um importante esforço para o lançamento de moléculas com melhor eficácia e tolerabilidade. Nesse período, foram desenvolvidas mais de 50 diferentes moléculas com efeito antidepressivo confirmado por rigorosos ensaios clínicos e que atualmente contam com a aprovação de diferentes agências regulatórias para o tratamento da depressão maior.²

Embora antidepressivos comumente utilizados, como os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRSs), sejam efetivos, uma parcela significativa de pacientes responde apenas parcialmente, e parte deles não apresenta melhora clínica mesmo após tratamento de várias semanas. Antidepressivos muito seletivos, desse modo, podem se mostrar úteis para o tratamento de sintomas particulares e em subgrupos específicos de pacientes que apresentam uma determinada sintomatologia.³ Desse modo, um esforço considerável foi destinado à busca de moléculas com espectro de ação mais amplo e, por consequência, mais eficazes.^{3,4}

Há necessidade premente para um controle melhor não apenas de sintomas afetivos, mas também de outros domínios sintomatológicos, incluindo alterações do sono, dessincronização circadiana, disfunção sexual e prejuízo cognitivo, possibilitando não apenas a remissão sintomatológica, mas a recuperação funcional para níveis pré-mórbidos.^{3,4}

Numerosos argumentos sustentam a hipótese de que mecanismos de ação com múltiplos alvos podem ser mais efetivos do que os altamente seletivos no tratamento de doenças do sistema nervoso central. Em primeiro lugar, a

depressão não apresenta uma causa única. Em vez disso, um vasto número de genes, influências epigenéticas, eventos do neurodesenvolvimento e influências ambientais coletivamente (e sinergisticamente) comprometem a regulação do humor e desencadeiam os transtornos do humor.⁵ Segundo, moléculas que têm componentes complementares de ação apresentam maior chance de controlar as alterações de humor da depressão e outros domínios sintomatológicos, refletindo substratos fisiopatológicos contrastantes tais como déficits cognitivos, dessincronização circadiana e sintomas dolorosos.^{3,5} Terceiro, a coadministração de diferentes classes de potencializadores com mecanismos complementares, tais como lítio e antipsicóticos atípicos, reforça a eficácia de medicamentos seletivos como os ISRSs. Tal estratégia é claramente superior a um aumento de dose do ISRS em uso: o aumento da eficácia refletiria, desse modo, o engajamento de mecanismos complementares à inibição da recaptação da serotonina – não apenas “mais do mesmo”, mas um mecanismo adicional.^{3,6,7} Adicionalmente, estratégias de tratamento alternativas reconhecidamente eficazes, tais como eletroconvulsoterapia, estimulação do nervo vago e psicoterapia, modulam circuitos cerebrais abrangentes em vez de uma região cerebral circunscrita.^{3,4,8,9} Analisando tais achados conjuntamente, é concebível inferir que moléculas com mecanismo de ação relacionado a mais de uma monoamina são mais eficazes do que agentes altamente seletivos.³ O objetivo primário da presente revisão é avaliar de forma comparativa a eficácia do antidepressivo dual venlafaxina, destacando as taxas de remissão encontradas nos diferentes estudos controlados.

Eficácia antidepressiva da venlafaxina

A venlafaxina (**Figura 1**) é um derivado bicíclico da feniletilamina, a qual inibe a recaptação

pré-sináptica de noradrenalina e serotonina e, em menor grau, dopamina. Isso prolonga a interação desses neurotransmissores com os receptores pós-sinápticos, facilitando a neurotransmissão. Conforme discutido previamente, a desregulação desses neurotransmissores tem sido implicada na fisiopatologia da depressão maior.¹⁰ Três metabólitos da venlafaxina foram identificados em humanos. O principal metabólito, a O-desmetilvenlafaxina, inibe a recaptação de noradrenalina e serotonina com igual potência da molécula-mãe (venlafaxina), mas com menor atividade na inibição da recaptação de dopamina. O pico de concentração plasmática da O-desmetilvenlafaxina supera o da molécula-mãe e, seguramente, contribui para a eficácia antidepressiva global da venlafaxina. A N-desmetilvenlafaxina e a N,O-desmetilvenlafaxina, metabólitos secundários, são ISRSs, noradrenalina e dopamina consideravelmente menos potentes do que a molécula-mãe. É importante destacar que nenhum deles demonstrou afinidade relevante para receptores muscarínicos, α 1-adrenérgicos ou histaminérgicos H1 em estudos pré-clínicos, o que explicaria o perfil favorável de tolerabilidade da venlafaxina.¹⁰

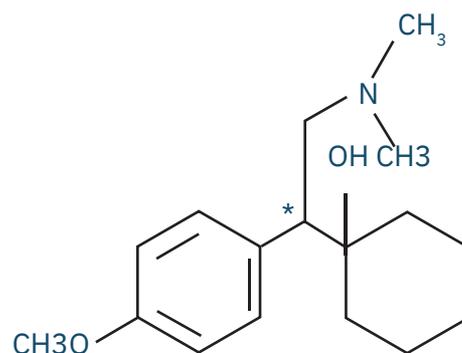


Figura 1. Fórmula estrutural da venlafaxina

Adaptada de: Holliday e Benfield, 1995¹⁰

Estudos pré-clínicos têm atestado o papel relevante do fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês, BDNF) na fisiopatologia da depressão. Esses estudos demonstraram que a corticosterona, mimetizando uma hiperatividade do eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal), induziu uma redução significativa da expressão da proteína e gene de BDNF no córtex frontal e hipocampo.¹¹ Diferentes estudos avaliaram os efeitos da venlafaxina na expressão de BDNF e neurogênese hipocampal. Em estudo pré-clínico avaliando o impacto do uso contínuo de antidepressivos, após sete dias de administração, Larsen *et al.* observaram um aumento da expressão hipocampal de BDNF do grupo em uso de venlafaxina, o que não ocorreu no grupo tratado com fluoxetina.¹² Em outro estudo, os autores relataram um aumento dos níveis de proteínas corticais de BDNF em resposta à administração crônica de venlafaxina, situação que não foi registrada para o grupo tratado com citalopram.¹³ Mostany *et al.* demonstraram um aumento na proliferação celular no núcleo dentado após a administração de venlafaxina por um período de 14 dias.¹⁴ Adicionalmente, Huang *et al.* demonstraram que a administração de venlafaxina por um período de 28 dias preveniu o aumento de apoptose neuronal.¹⁵ Em um meta-análise, os autores atestam a eficácia da venlafaxina para o tratamento da depressão

maior. Uma metanálise em rede avaliando a eficácia de diversos antidepressivos destacou uma *odds ratio* (OR) de 1,78, na comparação entre a venlafaxina e o placebo.¹⁶ Uma primeira metanálise comparando a eficácia da venlafaxina com a de outros antidepressivos destacou que a venlafaxina apresentava vantagem sobre todos os outros antidepressivos (*effect size*, ES = 0,14), sendo encontrada uma diferença até maior em comparação com a classe de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ES = 0,17).¹⁷ Outra metanálise incluindo 17 estudos controlados mostrou maior taxa de resposta e tendência para maior taxa de remissão favorecendo a venlafaxina, em comparação com ISRSs.¹⁸ Uma metanálise mais abrangente, que incluiu 34 estudos controlados e um total de 8.744 pacientes, teve como objetivo principal avaliar apenas as taxas de remissão. A venlafaxina apresentou taxas de remissão significativamente superiores às dos ISRSs ($p=0,001$).¹⁹

Analisados conjuntamente, esses resultados apontam para uma superioridade na eficácia da venlafaxina, especialmente em comparação com a classe de ISRSs.¹⁷⁻¹⁹ Em linha com essa observação, Barak *et al.* demonstraram que pacientes que permanecem gravemente deprimidos após tratamento com ISRSs podem apresentar benefícios com doses elevadas de venlafaxina (225 mg/dia), em vez da troca por outro ISRS.²⁰

Conclusão

Há vários benefícios associados à remissão precoce da depressão, incluindo menor risco de recaída, melhor prognóstico clínico e maior chance de recuperação funcional,²¹ além de abreviar o sofrimento que afeta o paciente e seu círculo mais próximo de relacionamento. Conforme discutido nesta revisão, diferentes fontes de evidência têm demonstrado que a venlafaxina, um antidepressivo dual,¹⁰ apresenta maior eficácia em comparação a outros antidepressivos, particularmente quando comparada aos ISRSs,¹⁷⁻¹⁹ apresentando taxas de resposta e remissão significativamente superiores.¹⁹

Referências

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
2. Lacerda ALT. Esketamine/ketamine for treatment-resistant depression. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(6):579-80.
3. Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther*. 2006;110(2):135-370.
4. Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, Barrett B, Brand U, Fleischhacker W, et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10 Suppl 1:S1-207.
5. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(10):1765-81.
6. Cooper-Kazaz R, Lerer B. Efficacy and safety of triiodothyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin reuptake inhibitors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(5):685-99.
7. Ros S, Agüera L, de la Gándara J, Rojo JE, de Pedro JM. Potentiation strategies for treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2005;(428):14-24, 36.
8. Roffman JL, Marci CD, Glick DM, Dougherty DD, Rauch SL. Neuroimaging and the functional neuroanatomy of psychotherapy. *Psychol Med*. 2005;35(10):1385-98.
9. Eitan R, Lerer B. Nonpharmacological, somatic treatments of depression: electroconvulsive therapy and novel brain stimulation modalities. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(2):241-58.
10. Holliday SM, Benfield P. Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs*. 1995;49(2):280-94.
11. Lin LY, Luo SY, Al-Hawwas M, Herselman MF, Zhou XF, Bobrovskaya L. The long-term effects of ethanol and corticosterone on the mood-related behaviours and the balance between mature BDNF and proBDNF in mice. *J Mol Neurosci*. 2019;69(1):60-8.
12. Larsen MH, Hay-Schmidt A, Rønn LCB, Mikkelsen JD. Temporal expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in the rat hippocampus after treatment with selective and mixed monoaminergic antidepressants. *Eur J Pharmacol*. 2008;578(2-3):114-22.
13. Cooke JD, Grover LM, Spangler PR. Venlafaxine treatment stimulates expression of brain-derived neurotrophic factor protein in frontal cortex and inhibits long-term potentiation in hippocampus. *Neuroscience* 2009;162(4):1411-9.
14. Mostany R, Valdizán EM, Pazos A. A role for nuclear beta-catenin in SNRI antidepressant-induced hippocampal cell proliferation. *Neuropharmacology*. 2008;55(1):18-26.
15. Huang X, Mao YS, Li C, Wang H, Ji JL. Venlafaxine inhibits apoptosis of hippocampal neurons by up-regulating brain-derived neurotrophic factor in a rat depression model. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(8):4577-86.
16. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-66.
17. 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*. 2002;180:396-404.
18. Weinmann S, Becker T, Koesters M. Re-evaluation of the efficacy and tolerability of venlafaxine vs SSRI: meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;196(4):511-20; discussion 521-2.
19. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry*. 2008;63(4):424-34.
20. Barak Y, Swartz M, Baruch Y. Venlafaxine or a second SSRI: switching after treatment failure with an SSRI among depressed inpatients: a retrospective analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(7):1744-7.
21. Arnaud A, Sussman JBM, Suthoff E, Kessler RC. The impact of early remission on disease trajectory and patient outcomes in major depression disorder (MDD): A targeted literature review and microsimulation modeling approach based on the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *J Affect Dis*. 2023;325:264-72.

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Torrent. Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., em setembro de 2024.

MATERIAL DE DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA A PROFISSIONAIS DE SAÚDE HABILITADOS A PRESCREVER E/OU DISPENSAR MEDICAMENTOS.