

ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS) PARA TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR EM ADULTOS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS (SSRI) AGENTS FOR THE TREATMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER IN ADULTS: RAPID REVIEW OF EFFICACY AND SAFETY EVIDENCE

FERNANDES-NASCIMENTO, Maria Helha¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²

1 - Terapeuta Ocupacional, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, maria.helha@goias.gov.br.

2 - Fisioterapeuta, mestre e doutorando, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista de ATS na ESG/SES-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina fluoxetina, escitalopram, citalopram, sertralina e paroxetina. **Indicação:** Tratamento de adultos com transtorno depressivo maior. **Pergunta:** Existem diferenças nos efeitos sobre os desfechos de saúde entre o antidepressivo ISRS disponível no SUS (Fluoxetina) e os outros agentes ISRSs (citalopram, escitalopram, paroxetina e sertralina) disponíveis no Brasil para o tratamento de pacientes adultos com TDM? **Métodos:** Revisão rápida de evidências (overview) de revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews). **Resultados:** Foram selecionadas e incluída duas revisões sistemáticas. **Conclusão:** As evidências de muito baixa à moderada certeza sugerem que não existem diferenças significativas entre fluoxetina, citalopram, escitalopram, paroxetina e sertralina quanto aos efeitos sobre os desfechos de eficácia (remissão clínica, resposta clínica, taxa de recaída em seis meses) e segurança (abandono de tratamento devido a eventos adversos, tipos de eventos adversos) no tratamento de pacientes adultos com TDM, tanto na fase de indução quanto na de manutenção.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno depressivo maior; Antidepressivos; Inibidores de recaptação da serotonina; Revisão sistemática.

ABSTRACT

Technology: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) fluoxetine, escitalopram, citalopram, sertraline, and paroxetine. **Indication:** Treatment of adults with major depressive disorder (MDD). **Question:** Are there differences in the effects on health outcomes between the SSRI antidepressant available in the Brazilian Public Health System (SUS) (fluoxetine) and other SSRI agents

(citalopram, escitalopram, paroxetine, and sertraline) available in Brazil for the treatment of adult patients with MDD? **Methods:** Rapid review of evidence (overview) of systematic reviews, with a literature search conducted in the PUBMED database using a structured search strategy. The methodological quality of the systematic reviews was assessed with AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews). **Results:** Two systematic reviews were selected and included. **Conclusion:** Evidence of very low to moderate certainty suggests that there are no significant differences between fluoxetine, citalopram, escitalopram, paroxetine, and sertraline regarding the effects on efficacy outcomes (clinical remission, clinical response, six-month relapse rate) and safety (treatment discontinuation due to adverse events, types of adverse events) in the treatment of adult patients with MDD, both in the induction and maintenance phases.

KEYWORDS: Major depressive disorder; Antidepressants; Serotonin reuptake inhibitors; Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

APA: *American Psychiatric Association*.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

CrI: Intervalo de credibilidade.

EA: eventos adversos.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ou Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.

ISRSs: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina.

IRSNs: Inibidores da Recaptação de Serotonina-Norepinefrina.

OR: *odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PUBMED: Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*).

RD: *Risk difference* ou diferença de risco (absoluto), também denominada redução do risco absoluta (redução absoluta de risco).

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RoB: Ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane, para análise do risco de viés de um ensaio clínico randomizado.

RR: Razão de risco ou risco relativo.

RS: Revisão(ões) sistemática(s).

SUS: Sistema Único de Saúde.

TDM: Transtorno depressivo maior.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 264 milhões de pessoas em todo o mundo são afetadas pelo Transtorno Depressivo Maior (TDM)¹. Esses dados tornam o TDM uma das principais causas mundiais de incapacidade e mortalidade, ocupando a 11ª posição no ranking^{1,2}. No Reino Unido, a prevalência do TDM é estimada em 5% a 10% na atenção primária, sendo duas vezes mais comum em homens do que em mulheres³. Estudos indicam que entre 10% e 20% das pessoas terão um episódio de TDM ao longo da vida⁴. Nos Estados Unidos, o ônus econômico dos transtornos depressivos é estimado em mais de US\$ 210 bilhões, sendo aproximadamente 45% atribuídos a custos diretos, 5% a custos relacionados ao suicídio e 50% a custos relacionados ao local de trabalho^{5,6}. Esse valor inclui custos médicos diretos e indiretos relacionados à capacidade de trabalho e comorbidades².

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é caracterizado por sintomas, como: humor deprimido, anedonia, insônia ou hipersonia, alteração no apetite ou peso, retardo ou agitação psicomotora e baixa energia, causando um sério desconforto psicológico e comprometimento funcional^{1,7}. Além disso, os episódios depressivos aumentam consideravelmente o risco de tentativas de suicídio¹. A depressão maior é altamente recorrente, com uma taxa estimada de recorrência superior a 40% após a recuperação de um episódio e superior a 75% após dois episódios em cinco anos após a confirmação do diagnóstico⁷. Em relação ao diagnóstico da depressão maior, são considerados os critérios diagnósticos estabelecidos na Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)⁸ e do manual DSM-5⁹. Conforme a APA¹⁰, para o diagnóstico é necessária a presença de pelo menos cinco dos sintomas supracitados durante o período de pelo menos duas semanas, causando sofrimento. Os tratamentos para essa condição envolvem amplamente o uso da farmacoterapia.

A farmacoterapia é amplamente reconhecida como uma opção de tratamento de primeira linha para a depressão maior moderada a grave. Comumente, a farmacoterapia antidepressiva é recomendada isoladamente ou em combinação com outras terapias, como psicoterapias ou psicoeducação. Uma variedade de antidepressivos pode ser utilizada como tratamento de primeira linha, embora existam casos em que os pacientes não respondem bem aos antidepressivos^{7,11}. A definição de não

respondedores aos antidepressivos ou falha no tratamento pode variar para diferentes pacientes. Portanto, não há uma padronização clara para a depressão maior resistente ao tratamento. O tratamento dependerá dos sintomas, histórico médico e preferências pessoais do indivíduo. Diferentes classes de antidepressivos estão disponíveis, entre eles os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS). a farmacodinâmica dos ISRSs indica que eles parecem tratar a depressão aumentando a atividade serotoninérgica⁷.

No Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza apenas um agente ISRS, a fluoxetina (ISRS), na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Este medicamento pode ser obtido gratuitamente no Sistema Único de Saúde (SUS), desde que seja prescrito por um profissional de saúde habilitado e seguindo as diretrizes e protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde. É importante consultar um médico para avaliar o quadro clínico e determinar qual medicamento é mais adequado para cada caso.

Registro da tecnologia na ANVISA

Os principais antidepressivos ISRSs possuem registros na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹², conforme apresentado no quadro 1.

Quadro 1. Registros de antidepressivos ISRSs na ANVISA.

Nome comercial	Princípio ativo	Registro	Fabricante	Validade
Citalopram	Citalopram	105730543	Laboratório Aché S.A. ¹⁴	02/2027
Cloridrato de fluoxetina	Cloridrato de fluoxetina	100431159	Laboratório Eurofarma S.A. ¹⁸	09/2025
Cloridrato de sertralina	Cloridrato de Sertralina	154230225	Laboratório Geolab S.A. ¹⁵	02/2026
Cloridrato de paroxetina	Cloridrato paroxetina	103700704	Laboratório Teuto S.A. ¹⁶	02/2027
Lexapro	Oxalato de escitalopram	104750044	Laboratório Lundbeck S.A. ¹⁷	09/2027

Fontes: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹²; Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED)¹³.

Todos os antidepressivos mencionados são apresentados em comprimidos revestidos e solução oral.

De acordo com o bulário, o citalopram é apresentado em comprimidos revestidos de 20 mg e armazenados em blister de alumínio e plástico transparente, com embalagens contendo 14, 28, 60, 90 e 120 comprimidos¹⁴; a sertralina tem duas formas de apresentação em comprimidos revestidos de 50 e 100 mg, disponíveis em embalagens com 14, 28, 60, 90 e 120 comprimidos¹⁵; a paroxetina é apresentada em comprimidos revestidos de 20 mg, armazenados em blister de alumínio e plástico transparente, e disponíveis em embalagens com 20 e 30 comprimidos¹⁶; o Lexapro (escitalopram) é apresentado em solução oral com concentrações de 10 e 20 mg/ml¹⁷; O cloridrato de fluoxetina tem duas formas de apresentação em comprimidos revestidos de 10 e 20 mg, armazenados em blister de alumínio e plástico transparente, com embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 60 e 90 comprimidos¹⁸.

Estágio de incorporação ao SUS e inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Atualmente não existe PCDT do Ministério da Saúde (BR) para diagnóstico e tratamento de depressão maior, nem avaliações da CONITEC¹⁹ sobre incorporação de citalopram, sertralina, paroxetina ou escitalopram.

A Rede Canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade (CANMAT)²⁰ recomenda a farmacoterapia com antidepressivos ISRSs ou IRSNs. Outras orientações dessa rede incluem:

1. Manejo farmacológico, com avaliação individualizada do paciente e consideração de fatores de seleção de medicamentos, monitoramento rotineiro e frequente, bem como avaliação de resultados clínicos e funcionais com base no uso de medicamentos.
2. Avaliações comparativas de medicamentos antidepressivos com base na eficácia, tolerabilidade e segurança, incluindo resumos de novos medicamentos aprovados desde 2009.
3. Abordagens práticas para o manejo farmacêutico, abrangendo interações medicamentosas e recomendações de manutenção.
4. Manejo da resposta inadequada e resistência ao tratamento, com foco na troca de antidepressivos e uso de terapias adjuvantes, bem como agentes novos e emergentes.
5. Combinação da terapia com antidepressivos e tratamentos psicológicos, incluindo terapia

cognitivo-comportamental (TCC), terapia interpessoal (TI) e ativação comportamental (AC).

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Existem diferenças nos efeitos sobre os desfechos de saúde entre o antidepressivo ISRS disponível no SUS (Fluoxetina) e os outros agentes ISRSs (citalopram, escitalopram, paroxetina e sertralina) disponíveis no Brasil para o tratamento de pacientes adultos com TDM?

P: Pacientes adultos com TDM.

I: Antidepressivos ISRSs (escitalopram, citalopram, sertralina, paroxetina).

C: Antidepressivo ISRS disponível no SUS (Fluoxetina).

O: Desfechos primários: taxa de resposta clínica (remissão sintomática parcial), taxa de remissão clínica, controle dos sintomas de depressão (eficácia), aceitabilidade, tolerabilidade e taxa de eventos adversos graves (segurança); desfechos secundários: qualidade de vida e eventos adversos não graves.

S: Revisões sistemáticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Na elaboração desta *overview*, foi seguido o protocolo proposto por Silva et al.²¹ Os estudos de revisão rápida de evidências científicas se propõem a compilar evidências de revisões sistemáticas em um único documento útil para tomadas de decisões²¹.

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram os seguintes: estudos de revisão sistemática com meta-análise que compararam os efeitos de diferentes antidepressivos ISRSs sobre os desfechos de eficácia e segurança; estudos que abordaram a avaliação dos efeitos dos

antidepressivos na fase aguda e de manutenção; estudos publicados nos últimos cinco anos, com a inclusão do maior número possível de ensaios clínicos randomizados (ECRs), resumindo os dados dos desfechos.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas na base de dados PUBMED, em dezembro de 2023, conforme o quadro 2.

Quadro 2. Estratégias de busca e bases utilizadas.

Estratégia na base PUBMED	Resultados
((("fluoxetine"[Text Word] OR "fluoxetine"[MeSH Terms] OR ("Escitalopram"[MeSH Terms] OR "Citalopram"[MeSH Terms]) OR "Citalopram"[Text Word] OR "Citalopram"[Text Word] OR "Escitalopram"[MeSH Terms] OR "Escitalopram"[Text Word] OR "Lexapro"[Text Word] OR "sertraline"[MeSH Terms] OR "sertraline"[Text Word] OR "Paroxetine"[MeSH Terms] OR "Paroxetine"[Text Word]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (("depressive disorder, major"[MeSH Terms] OR "Major Depressive Disorders"[All Fields] OR "Major Depressive Disorder"[All Fields]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]))) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]))	187

Fonte: os autores deste trabalho.

Seleção das evidências

A busca recuperou 187 registros. Após exclusão dos estudos não elegíveis, pela análise de título e resumo, realizou-se a leitura completa dos estudos selecionados. Ao final, foram selecionadas duas RS^{22,23} para compor esta revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2 (AMSTAR-2)²⁴, para revisões sistemáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências disponíveis

O quadro 3 apresenta os resumos analíticos da RS incluída. A avaliação da qualidade do estudo é apresentada no quadro 4.

Quadro 3. Características das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Cipriani et al.²¹
Objetivo	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise de rede para informar a prática clínica, comparando diferentes antidepressivos para o tratamento agudo de adultos com transtorno depressivo maior unipolar.
Métodos	A revisão sistemática (RS) com meta-análise incluiu 522 estudos envolvendo 116.477 participantes adultos (≥ 18 anos e de ambos os sexos). A avaliação do risco de viés de cada ECR individual, foi realizada por meio da ferramenta RoB da Colaboração Cochrane. Também houve análise da qualidade do corpo de evidências para os resultados por meio da ferramenta GRADE. O tempo de seguimento foi em média de oito semanas.
Conclusões	Todos os antidepressivos incluídos na meta-análise foram mais eficazes do que o placebo, embora, os tamanhos de efeito foram modestos, em sua maioria. No geral, os antidepressivos escitalopram, mirtazapina, paroxetina, agomelatina e sertralina tiveram uma resposta relativamente maior e menor taxa de abandono do que os outros antidepressivos. No tratamento de indução, os outros antidepressivos IRSR (citalopram, escitalopram, sertralina e paroxetina) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas de fluoxetina nos desfechos de remissão clínica, resposta clínica (remissão parcial), abandono de tratamento por qualquer motivo e abandono de tratamento devido a eventos adversos.
Limitações	A maioria dos estudos incluídos na RS apresentaram baixa qualidade metodológica e baixa qualidade do corpo da evidência de acordo com os resultados obtidos RoB e GRADE. O curto prazo de seguimento dos estudos (em média 8 semanas), deixou de fora possibilidade de avaliar os efeitos em períodos mais longos.
Evidência	Resultados com confiabilidade ALTA (conforme AMSTAR-2)
Estudo	Kishi et al.²²
Objetivo	Investigar quais antidepressivos eram melhores em termos de eficácia, aceitabilidade, tolerabilidade e segurança para indivíduos adultos com MDD como um tratamento de manutenção.
Métodos	A RS incluiu um total de 34 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, o estudo compreendendo 9.384 participantes com TDM na fase de manutenção. A duração média dos estudos foi de 16 semanas. O desfecho primário foi a taxa de recaída em 6 meses e o desfecho secundário foi a descontinuação por qualquer causa. Os dados foram analisados usando meta-análises pareadas e de rede bayesiana com modelos de efeitos aleatórios. Para resultados foram calculados a razão de risco com intervalo de 95% de credibilidade. A qualidade das evidências do estudo foi avaliada usando o CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis).
Conclusões	Os resultados do estudo de Kishi et al., 2023, mostraram que, entre os antidepressivos avaliados (citalopram, sertralina, paroxetina) versus fluoxetina apresentaram resposta similar na comparação com placebo para taxa de recaída em 6 meses, exceto para escitalopram. Para os resultados de comparação direta entre os antidepressivos citalopram, sertralina, paroxetina e escitalopram versus fluoxetina, em todos os desfechos apresentados os antidepressivos avaliados apresentaram similar respostas, Exceto, para sertralina que apresentou eficácia superior (RR= 0.28 [0.13, 0.58] IC95%), quando comparada aos demais antidepressivos.

Continua na próxima página...

Quadro 3. Continuação...

Limitações	<p>O número de participantes e DBRPCTs para alguns antidepressivos foi pequeno.</p> <p>Para alguns antidepressivos os resultados da metanálise foram realizados com apenas um estudo.</p> <p>A presença de tratamento combinados com os antidepressivos (tratamentos não farmacológicos), não pontuados.</p> <p>Alguns efeitos colaterais importantes dos antidepressivos, podem ter sido ignorados devido à falta de dados disponíveis.</p>
Evidência	Resultados com confiabilidade BAIXA (conforme AMSTAR-2)

Fonte: os autores deste trabalho.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 ²³																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Cipriani et al. ²¹	S	S	S	S	S	S	S	SP	S	S	S	S	S	S	S	S	ALTA
Kishi et al. ²²	S	S	S	PS	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	BAIXA

Fonte: os próprios autores deste trabalho. / **Legenda:** N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Síntese dos resultados

A revisão sistemática (RS) com meta-análise de Cipriani et al.²¹ incluiu 522 ECRs duplo-cegos realizados entre 1979 e 2016, envolvendo um total de 116.477 participantes, com idades iguais ou superiores a 18 anos, de ambos os sexos. Essa RS foi classificada como de alta qualidade na avaliação do AMSTAR-2²³. Os desfechos principais considerados foram eficácia (taxa de resposta) e aceitabilidade (interrupções do tratamento por qualquer motivo). O desfecho primário de eficácia foi avaliado pela redução na pontuação média de gravidade basal, conforme relatado na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton com 17 itens (HAM-D). A proporção de obtenção de uma redução de 50% ou mais na pontuação da HAM-D foi usada para avaliar a eficácia, sendo essa escala a mais comumente utilizada em 89% dos ECRs. A avaliação do risco de viés foi realizada por meio da ferramenta RoB da Colaboração Cochrane, classificando 46 dos 522 ECRs (9%) como alto risco de viés, 380 (73%) como moderado e 96 (18%) como baixo risco. A qualidade do corpo de evidências dos resultados foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE²⁵, com uma classificação variando de moderada a muito baixa. Os principais resultados de eficácia e segurança apresentados nessa RS estão resumidos no quadro 5.²¹

Quadro 5. Resumo dos efeitos das tecnologias em cada desfecho de eficácia e segurança.

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho	Classificação GRADE
Desfecho: Taxa de remissão sintomática (eficácia)²¹				
Citalopram	Fluoxetina	(0)	OR= 1,06 [0,70; 1,62] CrI 95%	Moderada
Sertralina	Fluoxetina	(0)	OR= 1,17 [0,86; 1,60] CrI 95%	Baixa
Paroxetina	Fluoxetina	(0)	OR= 1,10 [0,89; 1,36] CrI 95%	Moderada
Escitalopram	Fluoxetina	(0)	OR= 1,00 [0,69; 1,46] CrI 95%	Moderada
Desfecho: Taxa de resposta (Eficácia)²¹				
Citalopram	Fluoxetina	(0)	OR= 0,97 [0,64; 1,45] CrI 95%	Moderada
Sertralina*	Fluoxetina	(+)	OR= 1,43 [1,08; 1,89] CrI 95%	Baixa
Paroxetina	Fluoxetina	(0)	OR= 1,05 [0,86; 1,28] CrI 95%	Moderada
Escitalopram	Fluoxetina	(0)	OR= 1,13 [0,79; 1,63] CrI 95%	Moderada
Desfecho: Taxa de abandono por qualquer motivo (aceitabilidade)²¹				
Citalopram	Fluoxetina	(0)	OR= 1,15 [0,77; 1,74] CrI 95%	Moderada
Sertralina	Fluoxetina	(0)	OR= 0,86 [0,61; 1,16] CrI 95%	Baixa
Paroxetina	Fluoxetina	(0)	OR= 1,05 [0,87; 1,26] CrI 95%	Moderada
Escitalopram	Fluoxetina	(0)	OR= 0,89 [0,62; 1,28] CrI 95%	Moderada
Desfecho: Efeitos em escalas sintomáticas (variável contínua de eficácia)²¹				
Citalopram	Fluoxetina	(0)	OR= -0,05 [-0,25; 0,14] CrI 95%	Moderada
Sertralina	Fluoxetina	(0)	OR= -0,08 [-0,24; 0,07] CrI 95%	Baixa
Paroxetina	Fluoxetina	(0)	OR= -0,03 [-0,13; 0,06] CrI 95%	Moderada
Escitalopram	Fluoxetina	(0)	OR= -0,03 [-0,21; 0,15] CrI 95%	Moderada
Desfecho: desistências devido a eventos adversos (tolerabilidade)				
Citalopram	Fluoxetina	(0)	OR= 1,65 [0,83; 3,42] CrI 95%	Moderada
Sertralina	Fluoxetina	(0)	OR= 0,70 [0,38; 1,23] CrI 95%	Baixa
Paroxetina	Fluoxetina	(0)	OR= 1,28 [0,93; 1,73] CrI 95%	Moderada
Escitalopram	Fluoxetina	(0)	OR= 0,73 [0,40; 1,32] CrI 95%	Moderada

Nota: (+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito dos grupos comparadores; (?) incerteza de efeito sobre a intervenção; (*) sinaliza o favorecimento.

A RS²¹ comparou 21 medicamentos antidepressivos de primeira e segunda geração com placebo ou entre si no tratamento. No resultado geral do desfecho de eficácia, todos os antidepressivos mostraram-se mais eficazes do que o placebo, com um OR de 2.13 (intervalo de credibilidade de 95% [CrI] 1.89–2.41). Em relação à aceitabilidade, apenas a fluoxetina demonstrou menos desistências do que o placebo, com um OR de 0.88 (CrI 95% 0.80–0.96). Considerando todos os ensaios, as diferenças nos ORs entre os antidepressivos variaram de 1.15 a 1.55 para eficácia e de

0.64 a 0.83 para aceitabilidade, com intervalos de credibilidade amplos na maioria das análises comparativas. Na comparação direta deste estudo entre os antidepressivos paroxetina (OR = 0.84 [0.73–0.95], CrI 95%) e escitalopram (OR = 1.34 [1.11–1.61], CrI 95%), apresentaram respostas superiores à fluoxetina na taxa de resposta (eficácia). A paroxetina também se mostrou superior na taxa de resposta na comparação indireta (OR = 0.87 [0.79–0.96], CrI 95%). Para os demais desfechos, todas as comparações resultaram em respostas similares.²¹

Na meta-análise de rede, para as comparações de eficácia (taxa de resposta), todos os antidepressivos demonstraram respostas superiores ao placebo. No entanto, para a aceitabilidade (desistência por qualquer motivo), apenas a fluoxetina apresentou resultado estatisticamente superior ao placebo (OR = 0.88, CrI 95% 0.80–0.96). Para eficácia contínua, remissão dos sintomas e desistências devido a eventos adversos (desfechos secundários), todos os antidepressivos mostraram respostas superiores ao placebo. Na comparação direta (ISRS versus ISRS), a paroxetina foi superior à fluoxetina em 16%, e o escitalopram em 34%. Neste caso, o escitalopram obteve uma resposta mais favorável na comparação com a fluoxetina e sertralina (ISRS), apesar de não apresentar diferenças estatísticas significativas nos desfechos relacionados à segurança. Quanto à eficácia contínua e remissão dos sintomas, nenhuma diferença foi observada.²¹

A RS de Kishi et al.²² incluiu um total de 34 ECRs duplo-cegos controlados por placebo, envolvendo 9.384 participantes com TDM na fase de manutenção, com uma média de idade de 43,80 anos, sendo a maioria do sexo feminino (68,10%). A duração média dos estudos foi de 16 semanas. O desfecho primário foi a taxa de recaída em 6 meses, e o desfecho secundário foi a descontinuação por qualquer causa. Os dados foram analisados por meio de meta-análises pareadas e de rede bayesiana com modelos de efeitos aleatórios. A qualidade das evidências do estudo foi avaliada usando o CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*). Os resultados da avaliação indicaram que a qualidade das evidências para a maioria das comparações foi considerada muito baixa devido a preocupações com o risco de viés (inconsistência, imprecisão). A heterogeneidade global foi classificada como moderada na maioria das comparações. A confiabilidade da RS foi considerada baixa na avaliação realizada por meio da ferramenta AMSTAR 2²³.

Os resultados da RS²² demonstraram que, entre os antidepressivos avaliados (citalopram, sertralina, paroxetina) versus fluoxetina, todos os antidepressivos apresentaram respostas similares na

comparação com o placebo no desfecho de eficácia, taxa de recaída em 6 meses, exceto para o escitalopram (RR = 0.60 [0.32, 1.14], CrI 95%), cujo resultado não foi estatisticamente significativo. Entretanto, na comparação direta, a sertralina superou o citalopram, escitalopram, fluoxetina e paroxetina. No entanto, apenas a paroxetina (RR = 0.52 [0.32, 0.81], CrI 95%) e a sertralina (RR = 0.68 [0.49, 0.96], CrI 95%) apresentaram resultados estatisticamente significativos em relação à taxa de descontinuação por qualquer causa. No entanto, ao considerar as comparações com o placebo, observou-se que entre os quatro antidepressivos, a sertralina apresentou a taxa mais elevada de descontinuação devido a eventos adversos, associada principalmente a náuseas e vômitos.²²

Em relação à ocorrência de cefaleia, sonolência e insônia, nenhum dos antidepressivos avaliados demonstrou aumento na incidência em comparação com o placebo. Nas comparações diretas entre os antidepressivos citalopram, paroxetina e escitalopram versus fluoxetina, todos os antidepressivos avaliados apresentaram respostas semelhantes para todos os desfechos avaliados. Entretanto, a sertralina demonstrou eficácia superior na taxa de recaída em 6 meses em comparação com a fluoxetina (RR = 0.28 [0.13, 0.58], CrI 95%). Os valores de RR para todos os principais desfechos avaliados nas comparações diretas entre os antidepressivos estão apresentados no quadro 6.²²

Em ambas as revisões sistemáticas (Cipriani et al.²¹ e Kishi et al.²²), todos os antidepressivos ISRSs apresentaram eficácia superior ao placebo no tratamento do TDM, tanto na fase aguda quanto na fase de manutenção. Na fase aguda, a sertralina apresentou uma resposta terapêutica mais rápida que a fluoxetina. Na fase de manutenção, a sertralina apresenta maior taxa de náuseas e vômitos que o placebo, entretanto era mais eficaz que fluoxetina para evitar recaída em seis meses.

Quadro 6. Resumo dos efeitos das tecnologias em cada desfecho de eficácia e segurança.

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho	Classificação CINEMA
Desfecho: eficácia (taxa de recaída em seis meses)²²				
Citalopram	Fluoxetina	(0)	RR= 1.47 [0,85; 2,48] CrI 95%	Muito baixa
Sertralina*	Fluoxetina	(+)	RR= 0,28 [0,13; 0,58] CrI 95%	Muito baixa
Paroxetina	Fluoxetina	(0)	RR= 0,71 [0,35; 1,44] CrI 95%	Muito baixa
Escitalopram	Fluoxetina	(0)	RR= 0,96 [0,46; 1,90] CrI 95%	Muito baixa

Continua na próxima página...

Quadro 6. Continuação...

Desfecho: aceitabilidade (descontinuação por todas as causas)²²				
Sertralina	Fluoxetina	(0)	RR= 0,78 [0,51; 1,21] CrI 95%	Muito baixa
Paroxetina	Fluoxetina	(0)	RR= 0,60 [0,35; 1,00] CrI 95%	Muito baixa
Escitalopram	Fluoxetina	(0)	RR= 1,16 [0,69; 1,98] CrI 95%	Muito baixa
Desfecho: tolerabilidade (descontinuação devido a eventos adversos)²²				
Sertralina	Fluoxetina	(0)	RR= 1,96 [0,15; 21,84] CrI 95%	Muito baixa
Paroxetina	Fluoxetina	(0)	RR= 0,77 [0,04; 9,97] CrI 95%	Muito baixa
Escitalopram	Fluoxetina	(0)	RR= 4,56 [0,48; 57,85] CrI 95%	Muito baixa
Desfecho: segurança (Cefaleia)²²				
Sertralina	Fluoxetina	(0)	RR= 0,89 [0,41; 1,95] CrI 95%	Muito baixa
Citalopram	Fluoxetina	(0)	RR= 0,84 [0,37; 1,86] CrI 95%	Muito baixa
Escitalopram	Fluoxetina	(0)	RR= 0,90 [0,28; 2,63] CrI 95%	Muito baixa
Desfecho: segurança (náuseas e vômitos)²²				
Sertralina	Fluoxetina	(0)	RR= 3,20 [0,91; 13,39] CrI 95%	Muito baixa
Citalopram	Fluoxetina	(0)	RR= 1,33 [0,41; 4,48] CrI 95%	Muito baixa
Escitalopram	Fluoxetina	(0)	RR= 0,64 [0,12; 2,75] CrI 95%	Muito baixa
Desfecho: segurança (insônia)²²				
Sertralina	Fluoxetina	(0)	RR= 1,62 [0,30; 8,56] CrI 95%	Muito baixa
Citalopram	Fluoxetina	(0)	RR= 0,85 [0,19; 2,77] CrI 95%	Muito baixa
Escitalopram	Fluoxetina	(0)	RR= 2,02 [0,42; 11,05] CrI 95%	Muito baixa

Nota: (+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito dos grupos comparadores; (?) incerteza de efeito sobre a intervenção; (*) sinaliza o favorecimento.

Na avaliação geral de todos os desfechos analisados, foram encontradas poucas diferenças entre os antidepressivos (ISRS), considerando os principais desfechos de eficácia e a segurança. Conforme demonstrado nas recomendações do NICE³, a fluoxetina e a paroxetina são duas opções de ISRS consideradas como primeira linha para o tratamento de TDM. No entanto, a fluoxetina é o único medicamento disponível no SUS. Por isso, a fluoxetina é amplamente prescrita. Vale ressaltar, que é necessário que a dosagem seja ajustada de acordo com a gravidade de cada caso⁷. Salienta-se que existe a possibilidade de incluir tratamentos adjuvantes para todos os casos. Os tratamentos adjuvantes mais comuns incluem a psicoterapia (por exemplo, terapia cognitivo-comportamental), prática regular de atividade física, acupuntura, além do uso de produtos fitoterápicos como a erva de São João³.

CONCLUSÃO

Evidências de muito baixa à moderada certeza sugerem que não existem diferenças significativas entre fluoxetina, citalopram, escitalopram, paroxetina e sertralina quanto aos efeitos sobre os desfechos de eficácia (remissão clínica, resposta clínica, taxa de recaída em seis meses) e segurança (abandono de tratamento devido a eventos adversos, tipos de eventos adversos) no tratamento de pacientes adultos com TDM, tanto na fase de indução quanto na de manutenção. No entanto, a sertralina parece ser mais rápida que fluoxetina para alcançar remissão parcial de sintomas e é mais eficaz para evitar recaídas em seis meses.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Aurélio não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Maria Helha não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Depression (fact sheet) 2020 [Internet]. 2020 [cited 2023 May 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov;392(10159):1789–858.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: treatment and management. 2022; Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Accessed on: March 28, 2023.
4. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018 Apr 1;75(4):336.
5. Greenberg PE, Fournier A-A, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The Economic Burden of Adults With Major Depressive Disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry*. 2015 Feb 25;76(02):155–62.

6. World Health Organization (WHO). Depression: fact sheet. 2017; Available from:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/> (accessed mar 21, 2023.)
7. UpToDate. Available at:https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=depression&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=d. Accessed on: March 28, 2023. [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=depression&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=d.
8. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde _ Décima Revisão (CID-10) [Internet]. EDUSP, editor. São Paulo; 1995. 1–1200 p. Available from: <https://www.edusp.com.br/livros/cid-10-1/>
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders Ed 4(DSMIV)Washington DC, American Psychiatric Association. 1994;272(10). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/379036>
10. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 2010;1–152. Available from: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf
11. Ontario HQ. Multi-gene Pharmacogenomic Testing That Includes Decision-Support Tools to Guide Medication Selection for Major Depression: A Health Technology Assessment. 2021;21(13):1–214.
12. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [Internet]. 2022 [cited 2023 May 3]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
13. CMED Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2022 [cited 2023 May 3]. p. 1. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
14. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Bula do medicamento citalopram (20 mg) [Internet]. 2023 [cited 2023 May 17]. p. 1–17. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=105730543>
15. Geolab indústria farmacêutica S.A. Bula do medicamento cloridrato de Sertralina (50 e 100mg) [Internet]. 2022. p. 1–27. Available from: file:///C:/Users/mariafnascimento/Downloads/bula_1684845252644.pdf
16. Laboratório Teuto brasileiro S.A. Bula do medicamento cloridrato de paroxetina [Internet]. 2022. p. 1–17. Available from: file:///C:/Users/mariafnascimento/Downloads/bula_1684848047981.pdf
17. Lundbeck Brasil LTDA. Bula do medicamento lexapro (oxalato de escitalopram) [Internet].

2022. p. 1–25. Available from: <https://consultaremedios.com.br/lexapro/bula>
18. Eurofarma laboratórios S.A. Bula do medicamento cloridrato de fluoxetina (10 e 20 mg). 2022;1–20. Available from: file:///C:/Users/mariafnascimento/Downloads/bula_1685030190711.pdf
 19. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Medicamentos para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior MAIO/2022 [Internet]. 2022. 1–48 p. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_transtorno-depressivo-maior_publicado.pdf
 20. Parikh S V, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, Pavlova B, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):524–39.
 21. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Dec 8;18(1):51.
 22. Ciriapni A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. 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 Apr;391(10128):1357–66.
 23. Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, Hatano M, Matsuda Y, et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2023 Jan 17;28(1):402–9.
 24. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Dec 15;7(1):10.
 25. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JPT. Evaluating the Quality of Evidence from a Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014 Jul 3;9(7):e99682.