



Potente e versátil inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina para o tratamento da depressão

Profª Drª Carmita H. N. Abdo

INTRODUÇÃO

A depressão é uma condição complexa, caracterizada por humor triste, baixa autoestima, isolamento social, crises de choro, lentificação ou agitação psicomotora, dificuldades de concentração e decisão, prejuízo da memória, ideias de ruína e de suicídio e sintomas físicos (fadiga, perdas ou aumentos do apetite, do sono, do interesse sexual e surgimento de dores generalizadas ou localizadas).¹

Embora os transtornos depressivos incluam uma ampla variedade de quadros, a característica comum é o humor triste, irritável ou vazio, a insônia ou a hipersonia, associada a alterações cognitivas e somáticas, que afetam significativamente a funcionalidade do paciente.¹

A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada em parceria com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apontou que, em 2013, 7,6% dos brasileiros adultos tinham diagnóstico de depressão, o que representava 11,2 milhões de pessoas, apesar de no Brasil a depressão ser subdiagnosticada.² Foi estimado que, nos serviços de cuidados primários e serviços médicos gerais, de 30 a 50% dos casos de depressão não recebam esse diagnóstico.³

Dados recém-publicados da PNS apontam que 16,3 milhões de pessoas com mais de 18 anos sofrem de depressão, um aumento de 34,2%, de 2013 para 2019.⁴

CRM 22.932/SP

Psiquiatra, Professora do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. Presidente da Associação Brasileira de Estudos em Medicina e Saúde Sexual (ABEMSS).

Recebido: 12 de abril de 2021

Aceito: 12 de maio de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: C. H. N. Abdo C. Potente e versátil inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina para o tratamento da depressão. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S39-S47. <https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5560>

A recuperação funcional está relacionada com as restaurações da capacidade de trabalhar, da satisfação com as relações interpessoais e da qualidade de vida em geral.⁵ O retorno do paciente à função anterior à doença é meta essencial no tratamento da depressão.⁶

Segundo a *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*, os objetivos da fase aguda do tratamento são a remissão dos sintomas e a recuperação da função. A fase de manutenção visa a garantir os retornos à funcionalidade e à qualidade de vida totais e a prevenção de recorrência.⁷ Para a *American Psychiatric Association (APA)*, ao se desenvolver um plano de tratamento, as intervenções devem buscar a maximização do nível de funcionalidade do paciente.⁸

Desvenlafaxina

A desvenlafaxina é um antidepressivo inibidor da recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSN), indicado como tratamento de primeira linha para a depressão.^{8,9}

O tempo médio para iniciar a ação terapêutica é de até sete dias¹⁰ e a melhora clínica ocorre em até quatro semanas,^{10,11} além da recuperação significativa dos resultados funcionais.^{11,12}

A dose inicial/terapêutica recomendada é de 50 mg uma vez ao dia.⁸

Ao interromper o tratamento, recomenda-se a redução gradual da dose, sempre que possível, para minimizar os sintomas de descontinuação.

As taxas de descontinuação relacionadas a efeitos adversos são semelhantes às do placebo.¹³

Apresenta significativas taxas de remissão e melhoras na funcionalidade e no bem-estar em pacientes com transtorno depressivo.^{11,12}

Nenhuma alteração de peso clinicamente significativa foi observada ao longo de seis meses em estudos clínicos, a partir de seu uso.¹⁴

Uma revisão de nove estudos duplos-cegos, controlados por placebo, reuniu 1.805 pacientes tratados com desvenlafaxina comparados a outros 1.105 indivíduos que usaram placebo. A desvenlafaxina (50 – 400 mg/dia) resultou em melhora significativamente maior na funcionalidade desses pacientes, avaliada pela *Sheehan Disability Scale*.¹⁵

A desvenlafaxina é recomendada para o tratamento da depressão, com evidência nível 1, pelas diretrizes da APA de 2010.⁸ As diretrizes da CANMAT de 2009 e de 2016 também a preconizaram como um dos antidepressivos de primeira linha.^{9,16} Os critérios de 2015 da *Australian and New Zealand College of Psychiatrists* indicam a desvenlafaxina, em relação a outros antidepressivos que são metabolizados pelo fígado, em pacientes com insuficiência hepática.¹⁷

Perfil farmacocinético da desvenlafaxina

Pacientes com múltiplas comorbidades geralmente se utilizam de muitos medicamentos e estão expostos ao risco de interações medicamentosas,¹⁸ frequentemente causadas por interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas entre diferentes agentes.¹⁹ Naquelas farmacodinâmicas, uma medicação pode alterar as ações farmacológicas de outra por meio de efeitos novos, aditivos, sinérgicos ou antagônicos.¹⁹ Já nas interações farmacocinéticas, um fármaco afeta a absorção, a distribuição, o metabolismo ou a excreção de outro.¹⁹ A maioria das interações medicamentosas envolve interações farmacocinéticas, por comprometimento da eliminação de drogas, interferindo no metabolismo hepático, na excreção renal ou no transporte transcelular.²⁰



O aspecto fundamental que diferencia a desvenlafaxina de outros antidepressivos é o seu perfil metabólico, caracterizado pela ausência de efeito clinicamente significativo na atividade enzimática do citocromo P450 (CYP450) e pela baixa interação com a glicoproteína P (P-GP). Ambas as características são de grande importância para explicar o perfil de segurança e tolerabilidade desse medicamento.^{21,22} A **Tabela 1** resume o perfil farmacocinético da desvenlafaxina.

Tabela 1. Perfil farmacocinético da desvenlafaxina (adaptada de: Cardoner-Álvarez N. *Psiquiatr Biol*; 2013).²¹

Absorção	Biodisponibilidade oral	80%
	Meia-vida	11h
	T _{máx}	7,5 h
	Ingestão alimentar	Efeitos mínimos
Distribuição	Ligação às proteínas	30%
	Via metabólica principal	Glikuronidação
Metabolismo	CYP3A4	Via metabólica menor
	CYP2D6	Inibição mínima
	Metabólitos	3 (inativos)
	Sistema de transporte P-GP	No inibe nem é um substrato
Eliminação	Via principal	45% sem alterar na urina

P-GP = glicoproteína P; T_{máx} = tempo até a concentração plasmática máxima.

A desvenlafaxina é excretada inalterada pela via urinária (45%) e, em menor proporção, é metabolizada pela glicuronidação (< 25%). A glicuronidação é um processo de alta capacidade metabólica que está sujeito a baixo risco de interações farmacológicas com relevância clínica, principalmente quando comparado ao metabolismo dependente da atividade enzimática do CYP.²² Já foi demonstrado que a desvenlafaxina é metabolizada em proporção

muito baixa pelo sistema CYP.²³ A isoenzima do CYP que mais contribui para o metabolismo oxidativo da desvenlafaxina é a CYP3A4; no entanto menos de 5% do metabolismo total da desvenlafaxina depende dessa isoenzima.²⁴ Além disso, a desvenlafaxina não é um substrato para outras isoenzimas relevantes no metabolismo de antidepressivos, como a CYP2D6. Sua dependência e sua influência mínimas nesse sistema metabólico significam que a desvenlafaxina apresenta risco muito pequeno de interações medicamentosas, ou seja, raramente fenômenos de indução ou inibição enzimática ocorrem com os usos concomitantes de desvenlafaxina e outros medicamentos.²⁵

Um estudo comparativo das interações entre diferentes antidepressivos (entre os quais citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina, sertralina, paroxetina, venlafaxina e seus principais metabólitos, como a desvenlafaxina) detectou efeitos inibitórios da P-GP *in vitro*.²⁶ Dos antidepressivos e seus metabólitos, apenas a desvenlafaxina não teve efeito inibitório significativo, mesmo em concentrações superiores às terapêuticas.²⁶

É frequente o uso combinado de vários antidepressivos ou de um antidepressivo associado a um antipsicótico em pacientes que não respondem ao tratamento inicial com um antidepressivo. Nesse caso, a desvenlafaxina, diferentemente de outros antidepressivos, não possui interações (seja com antidepressivos^{27,28} ou com antipsicóticos²⁹).

Depressão na mulher

O curso da depressão tende a ser mais prolongado na mulher (com quadros crônicos e recorrentes), com maiores sintomatologia e somatização, picos de piora em fase pré-menstrual, puerpério e climatério/menopausa, mais comorbidade e maior resistência ao tratamento.³⁰

Quando a transição menopáusica cursa com alteração do humor, há sobreposição de sintomatologia.³¹ Nessa fase, frequentemente a depressão é caracterizada por perdas de energia e de concentração, alteração da libido, distúrbios do sono, dentre outros, o que também ocorre na perimenopausa. Por outro lado, a mulher em quadro depressivo apresenta, ainda, anedonia, tristeza, falta de esperança e até ideação suicida.

São sintomas habituais e exclusivos da peri e da pós-menopausa, não incidindo na depressão: fogachos, sudorese noturna e secura vaginal.^{31,32}

Aproximadamente 75% das mulheres na pós-menopausa e cerca de 49% na perimenopausa experimentam ondas de calor que persistem de seis meses a cinco anos,³³ enquanto por volta de 10% vivenciam esses sintomas por até 12 anos após o final do período menstrual.³⁴ Esses sintomas vasomotores têm impacto significativo na qualidade de vida e na saúde geral da mulher.³⁵

A literatura a respeito da eficácia de medicamentos antidepressivos nessa fase da vida das mulheres indica que há diferença de eficácia quanto ao sexo e à idade, sugerindo que a menopausa tenha o potencial de influenciar a resposta ao tratamento.³⁶⁻⁴¹ Estudos indicam que mulheres podem responder melhor a algum antidepressivo do que a outros, em comparação com os homens.^{37-39,42-46} Essas diferenças também se observam em mulheres na pré-menopausa *versus* aquelas na peri e na pós-menopausa.^{40,44}

A eficácia da desvenlafaxina para mulheres na peri e na pós-menopausa foi avaliada em dois estudos de curta duração, duplos-cegos, controlados por placebo.^{47,48} Nos dois estudos, a desvenlafaxina (50 mg/dia⁴⁸ ou 100-200 mg/dia⁴⁷) *versus* placebo controlou significativamente os sintomas depressivos dessas mulheres.

Na sequência, foi feita uma análise agrupada dos estudos para avaliar a eficácia em curto prazo da desvenlafaxina no tratamento de mulheres, separando aquelas na perimenopausa daquelas na pós-menopausa³⁶ (incluídas nos dois estudos clínicos^{47,48}).

Um total de 798 mulheres (perimenopausa, n = 252; pós-menopausa, n = 546) foram estudadas. A desvenlafaxina reduziu significativamente os escores totais da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D17) em comparação ao placebo, na semana 8, em mulheres na perimenopausa (-10,3 vs. -6,5; p <0,001) e na pós-menopausa (-10,1 vs. -7,6; p <0,001). Também foram observadas melhoras significativas nos escores totais da *Sheehan Disability Scale* (SDS) e na *Menopause Rating Scale* (MRS) para desvenlafaxina *versus* placebo em mulheres na perimenopausa (p = 0,024) e na pós-menopausa (p = 0,009). A porcentagem de pacientes que relataram efeitos adversos não excedeu 5%.³⁶ Portanto, esse medicamento demonstrou também tolerabilidade satisfatória para mulheres peri e pós-menopausadas,³⁶ conforme apresentado na **Tabela 2**.

Uma metanálise sobre terapia hormonal para mulheres na pós-menopausa apontou que esse é o tratamento mais efetivo para ondas de calor.⁴⁹ Entretanto cerca de 18% dessas mulheres não se beneficiam dessa terapia, havendo riscos de doenças cardiovasculares e câncer de mama, no caso de uso prolongado do hormônio.⁵⁰ Diversos tratamentos não hormonais foram então utilizados para diminuir os sintomas vasomotores característicos dessa fase da vida da mulher (clonidina, gabapentina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina [ISRSs] e inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina [IRSNs]).⁵¹

Uma metanálise de estudos randomizados e controlados comprovou que 100 mg/dia de desvenlafaxina reduzem a frequência de ondas



Tabela 2. Eventos adversos emergentes do tratamento com desvenlafaxina por dose versus placebo (adaptada de: Komstein SG, et al. J Womens Health; 2015).³⁶

	Mulheres na perimenopausa		Mulheres na pós-menopausa	
	Placebo (n = 71) n (%)	Desvenlafaxina 50 mg/dia (n = 65) n (%)	Placebo (n = 140) n (%)	Desvenlafaxina 50 mg/dia (n = 152) n (%)
Qualquer evento adverso emergente do tratamento	46 (64,8)	54 (83,1)	96 (68,6)	101 (66,4)
Náusea	7 (9,9)	13 (20,0)	9 (6,4)	11 (7,2)
Prisão de ventre	4 (5,6)	8 (12,3)	5 (3,6)	9 (5,9)
Tontura	2 (2,8)	5 (7,7)	8 (5,7)	9 (5,9)
Diarreia	2 (2,8)	4 (6,2)	10 (7,1)	9 (5,9)
	Placebo (n 37) n (%)	Desvenlafaxina 100-200 mg/dia (n 87) n (%)	Placebo (n= 88) n (%)	Desvenlafaxina 100-200 mg/dia (n= 169) n (%)
Qualquer evento adverso emergente do tratamento	29 (78,4)	75 (86,2)	65 (73,9)	143 (84,6)
Boca seca	5 (13,5)	18 (20,7)	7 (8,0)	42 (24,9)
Náusea	8 (21,6)	17 (19,5)	7 (8,0)	30 (17,8)
Prisão de ventre	4 (10,8)	13 (14,9)	4 (4,5)	23 (13,6)
Tontura	3 (8,1)	7 (8,0)	6 (6,8)	23 (13,6)
Sonolência	1 (2,7)	11 (12,6)	5 (5,7)	14 (8,3)
Insônia	3 (8,1)	8 (9,2)	4 (4,5)	16 (9,5)
Hiperidrose	1 (2,7)	8 (9,2)	2 (2,3)	8 (4,7)
Diminuição do apetite	1 (2,7)	3 (3,4)	0	12 (7,1)
Dor nas costas	1 (2,7)	6 (6,9)	2 (2,3)	1 (0,6)
Palpitações	1 (2,7)	6 (6,9)	1 (1,1)	3 (1,8)
Ondas de calor	3 (8,1)	5 (5,7)	2 (2,3)	9 (5,3)
Aumento da pressão	0	5 (5,7)	0	5 (3,0)
Zumbido	0	5 (5,7)	0	5 (3,0)

de calor de intensidade moderada à grave em mulheres na pós-menopausa. Tal medicamento mostrou-se seguro e eficaz por até 12 meses de tratamento.⁵¹

Depressão e/ou dor

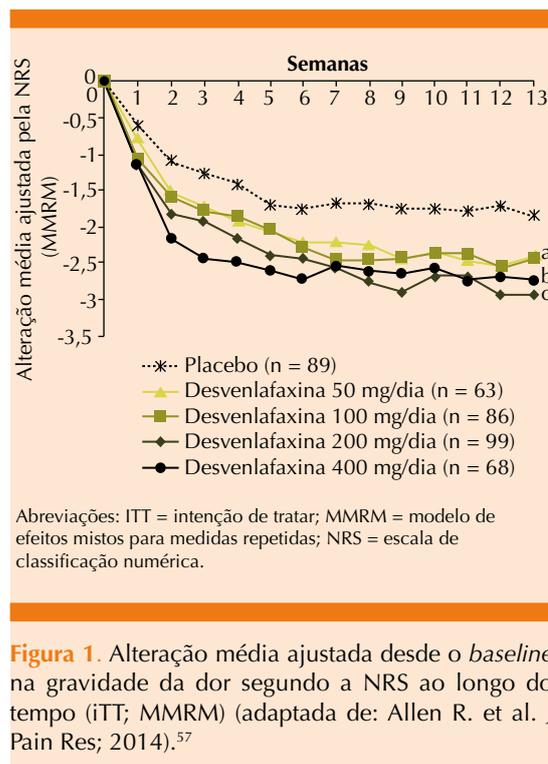
Cerca de 33% dos pacientes com depressão apresentam queixa concomitante de dor.⁵² Alguns antidepressivos são utilizados para tratamento da dor, independentemente da presença de depressão. Especialmente tricíclicos e IRSNs têm essa utilidade.⁵³

Nesse sentido, diretrizes mais recentes assinalam que antidepressivos tricíclicos, duais e antiepiléticos (gabapentina e pregabalina) são a primeira linha no tratamento da dor neuropática.⁵⁴

Há indícios de que a eficácia antinociceptiva dos IRSNs esteja relacionada à supressão dos impulsos da dor nos tratos espinhais do tronco encefálico. Os tratos noradrenérgicos descendentes, sendo inibitórios, atenuam os impulsos ascendentes da dor no nível espinhal, quando são estimulados.⁵³

No tratamento de dor e depressão simultâneas, os resultados de estudos sugerem que a dose ótima de desvenlafaxina para a dor neuropática costuma ser superior à necessária para tratar depressão.⁵⁵ A dose de 100 mg/dia se mostrou mais efetiva para combater a dor.⁵⁶ Foi constatado, também, que a melhora da dor está diretamente associada a melhores taxas de remissão dos sintomas depressivos.⁵⁶

Outro estudo, o qual avaliou a eficácia da desvenlafaxina na neuropatia dolorosa diabética, concluiu que esse medicamento é efetivo nas doses de 200 a 400 mg/dia, quantidades bem toleradas em curto e longo prazos.⁵⁷ Diferenças significativas em relação ao placebo foram observadas na semana 13 para algumas medidas de resultados de saúde de acordo com diferentes doses de desvenlafaxina⁵⁷ (Figura 1).



Uma metanálise com 18 estudos, reunindo 7.903 pacientes, concluiu que a desvenlafaxina (200 mg/dia) obtém resultado semelhante ao da pregabalina (450 mg/dia) no tratamento da dor crônica decorrente de fibromialgia. A tolerabilidade foi comparável à do placebo.⁵⁸

CONCLUSÃO

A desvenlafaxina é um potente inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina, indicado para o tratamento da depressão.

Seu perfil de interação medicamentosa é favorável, sendo metabolizado por conjugação e de modo independente da CYP2D6.

O início da ação terapêutica se dá em até sete dias e a melhora clínica foi demonstrada em não mais que quatro semanas, recebendo nível 1 de evidência pelas diretrizes da APA e sendo considerada tratamento de primeira linha da depressão pelas diretrizes da CANMAT.

Apresenta desempenho favorável no tratamento de casos que associam dor e depressão, bem como em situações de dor neuropática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde (2013) - Percepção do estado de saúde, estilo de vida e doença crônicas. [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2014. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>. Acesso em: março de 2020.
3. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Porto JA, Brasil MA, Juruena MF, Hetem LA. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). Rev Bras Psiquiatr. 2009;31(1):S7-17.
4. Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde (2019) -



- Percepção do estado de saúde, estilo de vida e doença crônicas. [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?=&t=downloads>. Acesso em: novembro de 2020.
5. Greer TL, Kurian BT, Trivedi MH. Defining and measuring functional recovery from depression. *CNS Drugs*. 2010 Apr;24(4):267-84.
 6. Sheehan DV, Nakagome K, Asami Y, Pappadopulos EA, Boucher M. Restoring function in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2017 Jun;215:299-313.
 7. Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):510-23.
 8. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2010.
 9. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al; CANMAT Depression Work Group. 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.
 10. Katzman MA, Nierenberg AA, Wajsbrot DB, Meier E, Prieto R, Pappadopulos E, et al. Speed of Improvement in Symptoms of Depression With Desvenlafaxine 50 mg and 100 mg Compared With Placebo in Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2017 Oct;37(5):555-61.
 11. Soares CN, Zhang M, Boucher M. Categorical improvement in functional impairment in depressed patients treated with desvenlafaxine. *CNS Spectr*. 2019 Jun;24(3):322-32.
 12. Boyer P, Viallet C, Hwang E, Tourian KA. Efficacy of Desvenlafaxine 50 mg/d Versus Placebo in the Long-Term Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind Trial. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015 Aug 27;17(4):10.4088/PCC.14m01711.
 13. Clayton AH, Kornstein SG, Rosas G, Guico-Pabia C, Tourian KA. An integrated analysis of the safety and tolerability of desvenlafaxine compared with placebo in the treatment of major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2009 Apr;14(4):183-95.
 14. McIntyre RS, Fayyad RS, Guico-Pabia CJ, Boucher M. A Post Hoc Analysis of the Effect of Weight on Efficacy in Depressed Patients Treated With Desvenlafaxine 50 mg/d and 100 mg/d. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015 Jun 4;17(3):10.4088/PCC.14m01741.
 15. Tourian KA, Jiang Q, Ninan PT. Analysis of the effect of desvenlafaxine on anxiety symptoms associated with major depressive disorder: pooled data from 9 short-term, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Spectr*. 2010;15(3):187-93.
 16. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). 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-S43.
 17. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(12):1087-206.
 18. Rodrigues MC, de Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2800.
 19. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*. 2013;18(7):601-10.
 20. Kennedy C, Brewer L, Williams D. Drug interactions. *Medicine*. 2016;44(7):422-6.
 21. Cardoner-Álvarez N. Desvenlafaxina, un nuevo IRSN para el tratamiento de la depresión mayor: revisión de la literatura. *Psiquiatr Biol*. 2013;20:2-7.
 22. Preskorn S, Patroneva A, Silman H, Jiang Q, Isler JA, Burczynski ME, et al. Comparison of the pharmacokinetics of venlafaxine extended release and desvenlafaxine in extensive and poor cytochrome P450 2D6 metabolizers. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:39-43.
 23. Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics*. 2005;46:464-94.
 24. Nichols AI, Focht K, Jiang Q, Preskorn SH, Kane CP. Pharmacokinetics of venlafaxine extended release 75 mg and desvenlafaxine 50 mg in healthy CYP2D6 extensive and poor metabolizers: a randomized, open-label, two-period, parallel-group, crossover study. *Clin Drug Invest*. 2011;31:155-67.
 25. Alcántara-Montero A. Desvenlafaxina y dolor neuropático: beneficios clínicos adicionales de un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina de segunda generación. *Rev Neurol*. 2017;64(5):219-26.
 26. Weiss J, Dormann SMG, Martin-Facklam M, Kerpen CJ, Ketabi-Kiyanvash N, Haefeli WE. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. *J Pharmacol Exper Ther*. 2003;305:197-204.
 27. Preskorn SH, Nichols AI, Paul J, Patroneva AL, Helzner EC, Guico-Pabia CJ. Effect of desvenlafaxine on the cytochrome P450 2D6 enzyme system. *J Psychiatr Pract*. 2008;14:368-78.
 28. Patroneva A, Connolly SM, Fatato P, Pedersen R, Jiang Q, Paul J, et al. An assessment of drug-drug interactions: the effect of desvenlafaxine and duloxetine on the pharmacokinetics of the CYP2D6 probe desipramine in healthy subjects. *Drug Metab Dispos*. 2008;36:2484-91.

29. Nichols AI, Lubaczewski S, Liang Y, Matschke K, Braley G, Ramey T. An open-label evaluation of the effect of coadministering desvenlafaxine 100 mg on the pharmacokinetics of aripiprazole in healthy subjects. *J Bioequiv Availab*. 2013;5:253-9.
30. Steiner M. Female-specific mood disorders. *Psychiatry*. 2008;8:61-6.
31. Soares CN, Prouty J, Born L, Steiner M. Treatment of menopause-related mood disturbances. *CNS Spectrums*. 2005;10:489-97.
32. Joffe H, Soares CN, Cohen LS. Assessment and treatment of hot flashes and menopausal mood disturbance. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26(3):563-80.
33. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;64:204-7.
34. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23:1507-13.
35. Igarashi M, Saito H, Morioka Y, Oiji A, Nadaoka T, Kashiwakura M. Stress vulnerability and climacteric symptoms: life events, coping behavior, and severity of symptoms. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;49:170-8.
36. Kornstein SG, Clayton AH, Bao W, Guico-Pabia CJ. A pooled analysis of the efficacy of desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(4):281-90.
37. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1445-52.
38. Martenyi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: A double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrine uptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11:227-32.
39. Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:318-24.
40. Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, Kornstein SG. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: Sex-age interactions. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14:609-16.
41. Grigoriadis S, Kennedy SH, Bagby RM. A comparison of antidepressant response in younger and older women. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:405-7.
42. Parker G, Parker K, Austin MP, Mitchell P, Brotchie H. Gender differences in response to differing antidepressant drug classes: Two negative studies. *Psychol Med*. 2003;33:1473-7.
43. Kornstein SG, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Stewart DE. Duloxetine efficacy for major depressive disorder in male vs. female patients: Data from 7 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:761-70.
44. Pinto-Meza A, Usall J, Serrano-Blanco A, Suarez D, Haro JM. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *J Affect Disord*. 2006;93:53-60.
45. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Taylor BP, Tisminetzky MS, Petkova E, et al. Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *Am J Psychiatry*. 2002;159:1848-54.
46. Young EA, Kornstein SG, Marcus SM, Harvey AT, Warden D, Wisniewski SR, et al. Sex differences in response to citalopram: A STAR*D report. *J Psychiatr Res*. 2009;43:503-11.
47. Kornstein SG, Jiang Q, Reddy S, Musgnung JJ, Guico-Pabia CJ. Short-term efficacy and safety of desvenlafaxine in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1088-96.
48. Clayton AH, Kornstein SG, Dunlop BW, Focht K, Musgnung J, Ramey T, et al. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/d in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:1010-17.
49. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(2):242-55.
50. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
51. Sun Z, Hao Y, Zhang M. Efficacy and safety of desvenlafaxine treatment for hot flashes associated with menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75(4):255-62.
52. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003 Nov 10;163(20):2433-45.
53. Gallagher RM. Management of neuropathic pain: translating mechanistic advances and evidence-based research into clinical practice. *Clin J Pain*. 2006;22:S2-S8.
54. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:162-73.
55. Seo HJ, Sohi MS, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Desvenlafaxine succinate: a newer antidepressant for the treatment of depression and somatic symptoms. *Postgrad Med*. 2010 Jan;122(1):125-38.
56. Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jul;24(7):1877-90.



57. Allen R, Sharma U, Barlas S. Clinical experience with desvenlafaxine in treatment of pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Res.* 2014 Jun 23;7:339-51.
58. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 28;2(2):CD010292.