

Joana Raquel Martins Rocha

**A Eficácia a Longo Prazo dos Antidepressivos na Depressão**  
**Revisão Sistemática**

Dissertação apresentada na Universidade Portucalense Infante D. Henrique para obtenção do grau de Mestre em Psicologia, na área de especialização em Psicologia Clínica e da Saúde, sob a orientação do Professor Doutor Gil Nata.



UNIVERSIDADE PORTUCALENSE

Departamento de Ciências da Educação e do Património

Julho, 2014

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Gil que aceitou embarcar nesta jornada com uma aluna que tende para a filosofia (no bom sentido da palavra), mas que não tem respostas e por isso, questiona tudo e mais alguma coisa (pode não ser fácil). Houve compreensão, sentido de humor, trabalho, mas essencialmente muitos momentos de aprendizagem. Em todos os momentos incentivou-me para uma análise mais objetiva e crítica da informação, ferramentas indispensáveis para quem se dedica à investigação, percebi porquê e foram bastante úteis nesta tese. Em alguns momentos o trabalho foi árduo para ambas partes – rever e rever, não fosse esta tese uma revisão - mas o que gostava de destacar é que estou grata pelo esforço e pestanas queimadas que colocou neste trabalho. Ficam as aprendizagens e um ótimo trabalho de equipa. Obrigada.

E também,

A todos que me inspiram e acompanham em cada passo que dou.

Obrigada.

## ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	2
RESUMO .....	5
ABSTRACT .....	6
ÍNDICE DE SIGLAS .....	7
ÍNDICE DE FIGURAS, TABELAS E QUADROS .....	8
INTRODUÇÃO .....	9
1. ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	11
1.1. DEPRESSÃO .....	12
1.1.1. CARACTERIZAÇÃO DO QUADRO DE DEPRESSÃO E DE DISTÍMIA ...	12
1.1.2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	14
1.1.3. A ETIOLOGIA DA DEPRESSÃO .....	16
1.2. INTERVENÇÃO PSICOFARMACOLÓGICA NA DEPRESSÃO.....	17
1.2.1. PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO .....	18
1.2.2. CONTROVÉRSIAS SOBRE A EFICÁCIA PSICOFARMACOLÓGICA .....	19
1.2.3. O OUTRO LADO DA MOEDA – EFEITOS SECUNDÁRIOS .....	23
1.3. A IMPORTÂNCIA DA REVISÃO .....	24
2. ENQUADRAMENTO METODOLÓGICO .....	26
2.1. OBJETIVO DA INVESTIGAÇÃO.....	27
2.2. REVISÃO SISTEMÁTICA .....	27
2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA ESTA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	28
2.3.1. TIPO DE ESTUDOS .....	28
2.3.2. TIPO DE PARTICIPANTES.....	28
2.3.3. TIPO DE INTERVENÇÕES .....	29
2.3.4. TIPO DE RESULTADOS .....	29
2.4. MÉTODO DE PESQUISA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS .....	29
2.4.1. PESQUISA ELETRÓNICA .....	29
2.5. DADOS RECOLHIDOS E ANÁLISE.....	29
2.5.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	29
2.5.2. DADOS EXTRAÍDOS E MONITORIZADOS .....	30
2.5.3. DADOS DE SÍNTESE .....	30
2.5.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA METODOLOGIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	30

3. RESULTADOS .....	31
3.1. RESULTADOS DA PESQUISA .....	31
3.2. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS .....	32
3.3. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	32
3.3.1. RESUMO DOS ESTUDOS .....	39
3.4. RESULTADOS AVALIADOS NOS ESTUDOS .....	47
3.4.1. MORTE (suicídio ou causas naturais) .....	47
3.4.2. ESTADO GLOBAL.....	48
3.4.3. ESTADO MENTAL .....	60
3.4.4. EFEITOS SECUNDÁRIOS.....	60
3.5. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	63
3.5.1. RANDOM SEQUENCE GENERATION/ALLOCATION CONCEALMENT.....	63
3.5.2. BLINDING (participantes, clínicos e avaliadores dos resultados) .....	64
3.5.3. INCOMPLETE OUTCOME DATA .....	65
3.5.4. SELECTIVE OUTCOME REPORTING .....	66
3.5.5. OTHER BIAS .....	69
4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	72
CONCLUSÃO .....	85
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	86
ANEXOS.....	97
ANEXO I.....	98
ANEXO II.....	100
ANEXO III .....	102
ANEXO IV .....	104

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a eficácia de longo prazo dos antidepressivos no tratamento da perturbação depressiva major e/ou perturbação distímica.

**Métodos de Pesquisa:** Realização de pesquisa eletrónica via EBSCO nas seguintes bases de dados com restrição de língua: Academic Search Complete; CINAHL Plus; MedicLatina; MedLine; PsycArticles; Psychology and Behavioral Sciences Collection; PsycINFO; SocINDEX; e SportDiscus.

**Crítérios de Seleção:** Todos os estudos randomizados e com grupo de controlo (RCTs) de período igual ou superior a um ano após a randomização, entre antidepressivos *versus* placebo, em pacientes diagnosticados com perturbação depressiva major e/ou perturbação distímica, na ausência de episódios de mania e/ou hipomania e outras comorbilidades.

**Recolha e Análise dos Dados:** Os estudos incluídos foram inspecionados por dois autores. Foi avaliada a qualidade metodológica do risco de viés de diferentes parâmetros do estudo, tendo por base as diretrizes da *Cochrane Collaboration*. Os resultados avaliados foram: mortalidade, estado global, estado mental e efeitos secundários.

**Resultados:** Num total de 4225 resultados obtidos, 10 preencheram os critérios de inclusão. Todos os estudos demonstraram a capacidade de prevenção de recaídas/recorrências dos antidepressivos, quando comparados com o placebo. A diferença da taxa média entre antidepressivos *versus* placebo: por recaída/recorrência foi de 23%; por abandono do tratamento por outras razões que não por recaída/recorrência foi de 3%; e a proporção de participantes que não completaram o estudo foi de 24%. Todos os estudos incluídos apresentam lacunas metodológicas nos diferentes parâmetros analisados (e.g. inclusão apenas dos participantes que manifestaram benefício clínico do tratamento antidepressivo, num momento antecedente ao estudo; presença de conflito de interesses).

**Conclusão:** Perante os resultados obtidos na atual revisão, considera-se que ainda não existem evidências claras e confiáveis sobre a eficácia a longo prazo do tratamento antidepressivo na depressão.

**Palavras-chave:** Antidepressivos, placebo, eficácia a longo prazo, depressão.

## **ABSTRACT**

**Aims:** To evaluate the long-term efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder and/or dysthymic disorder.

**Search Methods:** Conducting electronic survey via the following EBSCO databases with constraint language: Academic Search Complete; CINAHL Plus; MedicLatina; MedLine; PsycArticles; Psychology and Behavioral Sciences Collection; PsycINFO; SocINDEX; and SportDiscus.

**Selection Criteria:** All randomized studies with control group (RCTs) of period equal to or more than 1 year after randomization between antidepressants *versus* placebo in patients with major depressive disorder and/or dysthymic disorder, in the absence of episodes of mania and/or hypomania and other comorbidities.

**Collection and Analysis Data:** The included studies were inspected by two authors. It was assessed the methodological quality of the risk of bias of different parameters of the study, based on the guidelines of the Cochrane Collaboration. The results assessed were: mortality, global state, mental state, and side effects.

**Main Results:** A total of 4225 results, 10 met the inclusion criteria. All studies demonstrated the ability to prevent relapse/recurrence of antidepressants compared to placebo. The average rate of the difference between antidepressants *versus* placebo: by relapse/recurrence was 23%; by dropout treatment for other reasons than a relapse/recurrence was 3%; and the proportion of participants who did not complete the study was 24%. All the included studies show methodological weaknesses in the different parameters analyzed (e.g. including only participants who expressed clinical benefit of antidepressant treatment, a time preceding the study; presence of conflict of interest).

**Conclusion:** Given the results obtained in the current revision, it is considered that there are still no clear and reliable evidence about the long-term efficacy of antidepressant treatment in depression.

**Key-Words:** Antidepressants, placebo, long-term efficacy, depression.

## **ÍNDICE DE SIGLAS**

**AMM** – Associação Médica Mundial

**APA** – American Psychiatric Association

**CGI-I** – Clinical Global Impressions-Improvement

**CGI-S** – Clinical Global Impressions-Severity of Illness

**CID** – Classificação Internacional de Doenças e problemas relacionados com a saúde

**CIRS-G** – Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics

**DA** – Dopamina

**DSM** – Manual de Diagnóstico e Estatística das perturbações mentais

**FDA** – Food and Drug Administration

**HR** – Hazard ratio

**HRSD** – The Hamilton Rating Scale for Depression

**IMAOS** – Inibidores de monoamina oxidase

**ISRN** – Inibidores seletivos de recaptção de noradrenalina

**ISRS** – Inibidores seletivos de recaptção de serotonina

**ITT** – Intention-to-treat analyses

**LIFE** – Longitudinal Interval Follow-up Evaluation

**MADRS** – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

**NA** - Noradrenalina

**NCS-R** – The National Comorbidity Survey Replication

**NIMH** – National Institute of Mental Health

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PRISMA** – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis

**QWB** – Quality of well-being scale

**RCT** – Estudos randomizados e com grupo de controlo

**RR** – Risco relativo

**SAS-SR** – Social Adjustment Scale – self report

**SCID** – Entrevista clínica estruturada do DSM

**SF-36** – 36- Item medical outcomes study short-form health survey

**TCAS** – Tricíclicos

**5-HT** – Serotonina

## ÍNDICE DE FIGURAS, TABELAS E QUADROS

<b>Figura 1</b> – Diagrama da seleção dos estudos incluídos.....	31
<b>Quadro 1</b> – Caracterização dos Estudos Incluídos.....	35 -38
<b>Quadro 2</b> – Sumário da taxa de recaída/recorrência dos estudos incluídos.....	52
<b>Quadro 3</b> – Sumário da taxa de abandono ao tratamento, por outras razões que não por recorrência.....	57
<b>Quadro 4</b> – Sumário da taxa de participantes que não completaram o estudo.....	58
<b>Quadro 5</b> – Sumário da avaliação independente dos autores da revisão sobre a qualidade da metodologia dos estudos incluídos.....	71

## INTRODUÇÃO

*“It is important not only that we know what we know,  
but that we know what we do not know.”*

(Lao-Tze, Chinese Philosopher (ca. 604-521 BCE))

A depressão é um dos quadros clínicos do foro mental que tem suscitado maior atenção pública e científica nas últimas décadas. Por um lado, por ser cada vez mais comum ter um familiar ou amigo diagnosticado com perturbação depressiva major e por outro, este ser um diagnóstico que atualmente atinge grande parte da população, sendo mesmo considerado um problema de saúde pública, por afetar as diferentes dimensões da vida do indivíduo, que conseqüentemente se refletem no bom funcionamento da comunidade. Torna-se fundamental assim, disponibilizar meios capazes de responder ao auxílio e tratamento deste quadro clínico.

Na atualidade, as orientações internacionais recomendam como primeira linha de tratamento da depressão a via psicofarmacológica (antidepressivos), assumindo este um perfil contínuo nos casos mais severos. Contudo, tem sido forte o debate de qual a eficácia dos antidepressivos, uma vez que diferentes estudos reportam apenas pequenas diferenças na eficácia produzida pelos mesmos, quando comparados com placebo. Juntamente é ainda, pouca a informação esclarecedora sobre a sua eficácia a longo prazo. Deste modo, importa apurar que informações existem, na tentativa de responder à questão: qual a eficácia a longo prazo dos antidepressivos na depressão?

Esta revisão sistemática segue a orientação do modelo utilizado pela *The Cochrane Collaboration*, organização internacional responsável pela elaboração e atualizações de revisões sistemáticas (The Cochrane Collaboration, 2008).

A dissertação está organizada em dois capítulos. O primeiro capítulo reúne elementos de cariz teórico destacando a caracterização etiológica da perturbação depressiva major e da perturbação distímica, bem como é reportado dados da incidência e prevalência do quadro de depressão e de distímia na população mundial. Adicionalmente faz-se também uma breve referência à abordagem psicofarmacológica (antidepressivos) evidenciando, num primeiro momento, a caracterização do processo terapêutico, e de seguida, os dados disponibilizados pelos estudos que demonstram algumas das controvérsias subjacentes à metodologia, bem como quais os resultados divulgados da

eficácia dos antidepressivos na população com depressão. Posteriormente evidencia-se, também de modo breve, o impacto colateral (i.e. efeitos secundários) associado ao tratamento com antidepressivos. Num terceiro ponto, são apresentadas em síntese as razões que justificam a realização desta revisão sistemática.

O segundo capítulo inclui toda a componente empírica descrevendo o objetivo, o método de pesquisa utilizado, os critérios de inclusão e de exclusão dos estudos, a descrição dos resultados, a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e, por fim, a discussão dos mesmos.

## **1. ENQUADRAMENTO TEÓRICO**

## **1.1. DEPRESSÃO**

A perturbação depressiva major, também designada por perturbação depressiva unipolar, corresponde a uma desordem de natureza afetiva e/ou de humor (APA, 2002, 2010; CID, 2010).

Este diagnóstico tem sido um dos que tem despertado mais preocupação e atenção pública e científica na atualidade, devido à revelação das implicações individuais e sociais subjacentes, bem como pelo índice de crescimento anual de casos entre pessoas de todo o mundo (NIMH, 2011; OMS, 2012). As pessoas que sofrem de depressão experienciam altos níveis de ruturas de relações pessoais, sociais e laborais (e.g. desemprego, absentismo e diminuição de produtividade) (APA, 2010).

### **1.1.1. CARACTERIZAÇÃO DO QUADRO DE DEPRESSÃO E DE DISTIMIA**

Os manuais de referência de diagnóstico mental (DSM-IV-TR e CID-10) caracterizam o episódio depressivo major como uma patologia com predominância de instabilidade do humor deprimido, com a possibilidade de sensação de perda de interesse e prazer e/ou de energia na maioria das atividades diárias durante o período de duas semanas consecutivas, dando assim origem ao diagnóstico de perturbação depressiva major, definido essencialmente pela manifestação de um ou mais episódios depressivos major (APA, 2002, 2010; CID, 2010; NICE, 2009; NIMH, 2011; OMS, 2001). Quando este estado de humor perdura durante um período igual ou superior a dois anos, ocorre evolução para o quadro de perturbação distímica (APA, 2002; CID, 2010), podendo este coexistir com o diagnóstico de perturbação depressiva major, fenómeno designado por “*depressão dupla*” (APA, 2002, 2010; Baghai *et al.*, 2011). Segundo a literatura, a diferença entre os critérios de diagnóstico da perturbação depressiva major e da perturbação distímica são a duração e a severidade dos sintomas. Assim, a distímia é caracterizada por uma síndrome depressiva crónica com sintomatologia de intensidade mais baixos do que o quadro de depressão severa, embora ambos produzam níveis de incapacidade similares (Baghai *et al.*, 2011).

Outros sintomas que podem ser encontrados tanto na perturbação depressiva major como na perturbação distímica são: sentimentos de desvalorização e/ou culpa excessiva, perda ou aumento significativo de peso, perturbações do ciclo do sono (insónias ou hipersónias diárias), dificuldades de concentração e de tomadas de decisão, e ainda, a

possibilidade de ocorrerem pensamentos recorrentes acerca da morte (medo de morrer ou pensamentos e/ou tentativas de suicídio) (APA, 2002, 2010; CID, 2010; NIMH, 2011).

O diagnóstico é determinado a partir do número de sintomas, da intensidade experienciada pelo sujeito e ainda, pelo grau de incapacidade funcional que este manifesta (APA, 2010; NICE, 2009). A classificação da gravidade da depressão está subdividida por três níveis designados por ligeiro, moderado ou severo (APA, 2002; CID, 2010), manifestando-se frequentemente de modo episódico mas também de modo recorrente ou crónico (OMS, 2001). Adicionalmente, o quadro clínico pode ainda assumir características psicóticas, catatónicas, melancólicas, atípicas ou com início no período pós-parto (APA, 2002; NIMH, 2011).

A evolução da perturbação depressiva major é variável. Algumas pessoas manifestam episódios isolados que são separados por muitos anos, sem qualquer sintoma depressivo, enquanto outras tem conjuntos de episódios num curto período de tempo (APA, 2002). Observa-se também que pode existir um aumento da frequência de episódios depressivos com o aumento da idade (APA, 2002, 2010). Assim, o número de episódios anteriores serve como indicador para prever a probabilidade de desenvolvimento de novos episódios depressivos (APA, 2002; El-Mallakh & Briscoe, 2012; Mueller *et al.*, 1999; Solomon *et al.*, 2000).

Outro fator de atenção clínico relativo ao quadro de depressão é a forte associação com outros diagnósticos, orgânicos e/ou mentais, implicando uma maior complexidade e por vezes agravamento do estado físico geral dos pacientes, comprometendo também o prognóstico de recuperação (APA, 2002; Dwight, Charney & Lewis, 2006; Healy, 1993; NIMH, 2011; OMS, 2012; Rush *et al.*, 2006; Teter, Kando, Wells & Hayes, 2008). Além disso, o próprio prognóstico de perturbação depressiva major é igualmente afetado (e.g. episódios mais prolongados ou resposta mais fraca ao tratamento) por estados físicos gerais concomitantes (APA, 2002). Deste modo, a simultaneidade de diagnósticos, físicos e/ou mentais, traduz um período de recuperação mais longo, maiores custos de tratamento, possibilidade de aparecimento de outras doenças e conseqüentemente uma diminuição do nível de funcionamento físico, social e do desempenho pessoal (APA, 2002; NIMH, 2011).

Juntamente observa-se que o número de mortes entre pessoas que sofrem de depressão é também uma realidade crescente (APA, 2002; Paykel, 2006), estando muitas vezes associado a casos de suicídio (Aguiar, Castro, Carvalho, Vale, Sousa & Vasconcelos, 2011; APA, 2002; Dwight, Charney & Lewis, 2006; OMS, 2012); estima-se que cerca de

15 a 20% dos casos com perturbação depressiva major cometam suicídio (APA, 2002; Goodwin & Jamison, 1990 *cit in* OMS, 2001). Dentro destas percentagens encontram-se os adultos acima dos 55 anos, que apresentam uma probabilidade de morte quatro vezes maior comparada com outras faixas etárias (APA, 2002).

### **1.1.2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS**

Segundo dados levantados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) o quadro clínico de perturbação depressiva major ou perturbação depressiva unipolar atingiu aproximadamente 64 milhões de pessoas, o equivalente a 2,2% da população mundial no ano de 2010 (OMS, 2013). Por outro lado, em 2011 os dados estimados indicaram um aumento para cerca de 75 milhões de pessoas, o que corresponde a 2,7% de toda a população (estes valores são os dados mais recentes disponibilizados pela OMS) (OMS, 2013).

A OMS identifica também que a perturbação depressiva major corresponde à décima causa clínica responsável por incapacidade ao longo da vida (OMS, 2013), sendo este também o único quadro clínico do foro mental incluído no ranking de 2011 das vinte doenças mais incapacitantes ao longo da vida (OMS, 2013). Contudo, observa-se que nas regiões desenvolvidas (continente europeu e norte americano) a perturbação depressiva major ocupa o terceiro lugar das doenças mais incapacitantes ao longo da vida, desde o ano 2000, apresentando uma prevalência de 1197 por cada 100.000 pessoas, representando 3,5% da população (OMS, 2013). Em 2011, a prevalência aumentou para 1204 por cada 100.000 pessoas, correspondendo a 3,8% da população (OMS, 2013). No entanto, as regiões mundiais onde o diagnóstico de perturbação depressiva major é ainda mais expressivo são (em 2011): Ásia oeste (5% da população), norte de África (5%) e América do sul (4,1%) (OMS, 2013). Quanto à Oceânia e a África subsariana, surgem como as regiões com indicadores mais baixos, respetivamente, 2,3% e 1,2% (OMS, 2013).

Dados recolhidos pelo *The National Comorbidity Survey Replication* (NCS-R) indicam que a prevalência da perturbação depressiva major ao longo da vida abrange os 16,6% (Kessler *et al.*, 2003; Kessler, Berglund, Demler, Jin, Merikangas & Walters, 2005). Quanto à perturbação distímica apresenta uma prevalência ao longo da vida, segundo o mesmo estudo, de aproximadamente 2,5% (Kessler, Berglund, Demler, Jin, Merikangas & Walters, 2005). No entanto, dados fornecidos pela última versão do DSM-IV-TR aponta para uma prevalência de 6% (APA, 2002). Dados fornecidos por amostras epidemiológicas

indicam que 10% dos casos de perturbação depressiva major podem evoluir para perturbação distímica e entre 15 a 25% em amostras clínicas (APA, 2002).

Deste modo, prevê-se que em 2026 a incidência de casos de depressão atinja os 17%, ou seja, que cerca de 1,45 milhões de pessoas sofrerão de depressão (NICE, 2011).

A depressão afeta principalmente o sexo feminino (APA, 2002, 2010; OMS, 2001, 2012, 2013) com uma incidência de dois para um relativamente ao sexo masculino (Aguiar, Castro, Carvalho, Vale, Sousa & Vasconcelos, 2011; APA, 2002; Dwight, Charney & Lewis, 2006; NIMH, 2011; OMS, 2013; Paykel, 2006; Stahl, 1996; Whitaker, 2010). Também na perturbação distímica esta realidade se verifica, sendo duas a três vezes mais frequente nas mulheres do que nos homens (APA, 2002). Já entre as crianças a probabilidade de ocorrência é equivalente em ambos os sexos (APA, 2002). Fatores como o ciclo de vida, questões hormonais e biológicas e psicossociais podem estar associadas à maior predisposição do sexo feminino experienciar o quadro de depressão (APA, 2010; NIMH, 2011).

Relativamente à componente idade a manifestação de sintomatologia depressiva é bastante variável, podendo ocorrer ao longo de todo o ciclo vital. Todavia, raramente o primeiro episódio depressivo ocorre antes do início da puberdade (APA, 2010). Atualmente, a média encontra-se nos 20 anos para o começo da perturbação (APA, 2010; Whitaker, 2010). A prevalência de perturbação depressiva major entre os jovens apresenta uma tendência crescente, estando atualmente com uma taxa entre os 2 e os 10% (Dwight, Charney & Lewis, 2006). Já na população idosa a prevalência de perturbação depressiva major e perturbação distímica assume valores superiores a 25% (APA, 2010).

Segundo a literatura, a maioria dos novos episódios depressivos major regredem espontaneamente (Mora, Nestoriuc & Rief, 2011; Posternak *et al.*, 2006). Adicionalmente, a literatura indica-nos também, que um novo episódio depressivo major necessita aproximadamente de 20 semanas de tratamento para a respetiva recuperação (APA, 2010). No entanto, após uma recuperação, a manifestação de um novo episódio depressivo major é um prognóstico previsível para a grande maioria dos sujeitos (Mueller *et al.*, 1999). Neste sentido, Mueller e colaboradores (1999), através de um estudo longitudinal, acompanharam 380 sujeitos durante 15 anos, após estes terem recuperado de um episódio depressivo major (incluindo, entre outros, o tratamento psicofarmacológico, tendo como grupo de controlo a utilização de placebo). O objetivo central do estudo foi analisar as taxas de recorrência ao longo de 15 anos, verificando se a manifestação de um novo

episódio depressivo é ou não inevitável na vida de uma pessoa que sofre de depressão. Com efeito, os resultados do estudo confirmam que há pessoas que não manifestam novos episódios depressivos ao longo de 15 anos (cerca de 27% da amostra (n=101)). Contudo, o estudo indica também que a média de tempo até uma nova recorrência (equivalente ao intervalo de bem-estar do sujeito) foi de 145 semanas (desvio-padrão de 160 semanas) e a proporção cumulativa de recorrência em 15 anos foi de 85% (Mueller *et al.*, 1999).

Conforme os dados disponibilizados pela *American Psychiatric Association* (APA) (2010), perante a prescrição contínua do tratamento cerca de 20% dos pacientes experienciam uma recorrência nos primeiros 6 meses e entre 50 a 85% dos pacientes irão ter pelo menos uma recorrência ao longo da vida, geralmente ao fim dos 2 ou 3 anos.

### **1.1.3. A ETIOLOGIA DA DEPRESSÃO**

Têm sido muitas as tentativas ao longo da história para explicar a natureza conceptual da depressão. No entanto, ainda hoje é pouco consensual, afirmando-se apenas que ocorre num conjunto complexo e multifatorial que incluem fatores genéticos, biológicos, psicológicos e sociais (Nierenberg, Petersen & Alpert, 2003; NIMH, 2011; OMS, 2001, 2012; Teter, Kando, Wells & Hayes, 2008), mas desconhecendo-se qual o dinamismo que ocorre entre eles (Baghai *et al.*, 2011; Wells & Sherbourne, 1999). Esta multiplicidade de fatores, segundo alguns autores, pode também explicar a cronicidade do diagnóstico devido à relação dinâmica entre eles (Aguilar, Castro, Carvalho, Vale, Sousa & Vasconcelos, 2011; Hirschfeld, 2001).

Desde cedo, a comunidade médica debruçou-se predominantemente no estudo dos fatores biológicos, na tentativa de descobrir quais os mecanismos biológicos, por detrás do diagnóstico de depressão. Assim, é nos anos 60, do século XX, que surge uma hipótese conhecida por hipótese monoamina (Dwight, Charney & Lewis, 2006; Pires, 2003; Stahl, 1996; Teter, Kando, Wells & Hayes, 2008), que explica a origem da perturbação depressiva major baseada na possibilidade de uma desregulação ao nível dos neurotransmissores, essencialmente de serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA) (Healy, 1993; Möller, 2009) mas também de dopamina (DA) (Baghai *et al.*, 2011; Möller, 2009; Teter, Kando, Wells & Hayes, 2008) e recetores GABA (Baghai *et al.*, 2011). A depressão é assim considerada como um desequilíbrio químico (NIMH, 2011) que se mantém constante, havendo incapacidade natural para encontrar meios de regulação se não existir apoio externo (Stahl, 1996). Esta explicação vigora até aos dias de hoje (Whitaker, 2010).

A intervenção psicofarmacológica surge como a mais adequada, conseguindo compensar este desequilíbrio químico, através do recurso a antidepressivos. Atualmente, o leque de antidepressivos existentes está subdividido por classes e gerações (Teter, Kando, Wells & Hayes, 2008). Assim, a primeira geração é composta pelos inibidores de monoamina oxidase (MAO) e pelos tricíclicos (TCAS). Já a segunda geração, que contempla a linha mais recente de antidepressivos, inclui nomeadamente inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) e os inibidores seletivos de recaptção de noradrenalina (ISRN) entre outros (Hasen, Gartlehner, Lohr, Gaynes & Carey, 2005; Teter, Kando, Wells & Hayes, 2008).

No entanto, com o passar dos anos, têm-se multiplicado os autores que refutam esta hipótese, argumentando que o mundo cerebral não funciona de um modo tão simplista, envolvendo um amplo conjunto de diferentes fenómenos biológicos (Stahl, 1996; Whitaker, 2010). Adicionalmente, a própria conceptualização atual do diagnóstico de depressão inclui um amplo e complexo conjunto multifatorial, sendo os fatores biológicos um deles, como já referido anteriormente (Baghai *et al.*, 2011; Nierenberg, Petersen & Alpert, 2003; NIMH, 2011; OMS, 2001, 2012; Teter, Kando, Wells & Hayes, 2008). Por este motivo, a hipótese monoamina mostra-se incompleta à luz dos conhecimentos atuais (Andrade & Rao, 2010).

Paralelamente, também a história clínica mostra que as explicações por causas biológicas das perturbações mentais permanecem ainda por descobrir (Teter, Kando, Wells & Hayes, 2008; Whitaker, 2010), bem como alguns estudos tem falhado na confirmação de que há uma anormalidade bioquímica na depressão (Moncrieff & Cohen, 2006; Pires, 2003; Whitaker, 2010), resultado este também partilhado por autores do *Essential Psychopharmacology* (2000), afirmando que “*não há evidência clara e convincente sobre a deficiência monoaminérgica da depressão, ou seja, não há uma deficiência de monoaminas “real”*” (*Essential Psychopharmacology* (2000) cit in Whitaker, 2010, p. 74), considerado por muitos autores como algo difícil de provar (NIMH, 2011).

## **1.2. INTERVENÇÃO PSICOFARMACOLÓGICA NA DEPRESSÃO**

O tratamento pode incluir meios psicofarmacológicos, psicoterapia, a combinação de psicofarmacologia com psicoterapia, bem como qualquer outra opção terapêutica (APA, 2010; Baghai *et al.*, 2011). No entanto, o meio psicofarmacológico é atualmente o mais recomendado, sendo a primeira linha de tratamento para qualquer tipologia e gravidade da

perturbação depressiva major (APA, 2010; Colman, Wadsworth, Croudace & Jones, 2006; Gartlehner *et al.*, 2008; Hasen, Gartlehner, Lohr, Gaynes & Carey, 2005; Meijer, Heerdink, Leufkens, Herings, Egberts & Nolen, 2004; Möller, 2009; Seabra, 2009).

A *Food and Drug Administration* (FDA) tem aprovado a comercialização de um amplo leque de antidepressivos, sendo estes um dos medicamentos mais frequentemente prescritos em todo o mundo, considerados como um recurso eficaz, nomeadamente, no tratamento da depressão (Walsh, Seidman, Sysko & Gould, 2002).

### **1.2.1. PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO**

A intervenção farmacológica na depressão, atualmente segue uma linha de três fases: aguda, contínua e de manutenção (APA, 2010; El-Mallakh & Briscoe, 2012; Hirschfeld, 2001; Melfi, Chawla, Croghan, Hanna, Kennedy & Sredl, 1998).

Deste modo, a fase aguda traduz-se numa intervenção de poucas semanas, mais especificamente entre 4 e 6 semanas (Meijer, Heerdink, Leufkens, Herings, Egberts & Nolen, 2004), podendo no máximo estender-se até às 12 semanas (APA, 2010), com o objetivo primordial de alcançar a remissão máxima de sintomatologia depressiva (APA, 2010; OMS, 2001). A remissão está definida pela ausência de humor deprimido e aumento do interesse das atividades diárias e não mais do que três sintomas em cada manifestação episódica depressiva (APA, 2010).

Quanto à fase contínua tem como objetivo atuar sobre a sintomatologia ainda existente, procurando atingir níveis residuais, bem como prevenir o risco de recaída<sup>1</sup>, no período imediatamente a seguir à remissão (APA, 2010; El-Mallakh & Briscoe, 2012; Nierenberg, Petersen & Alpert, 2003). Esta fase do tratamento pode oscilar entre os 4 e os 9 meses (APA, 2010; El-Mallakh & Briscoe, 2012; Dunn, Donoghue, Ozminkowski, Stephenson & Hylan, 1999; Hirschfeld, 2001; Nierenberg, Petersen & Alpert, 2003) podendo em alguns casos prolongar-se até aos 12 meses (Meijer, Heerdink, Leufkens, Herings, Egberts & Nolen, 2004).

Por outro lado, a fase de manutenção corresponde ao prolongamento do tratamento, que pode ir até aos 2 ou 5 anos (Meijer, Heerdink, Leufkens, Herings, Egberts & Nolen, 2004) ou manter-se por tempos indefinidos, na tentativa de prevenir novos episódios depressivos, também designados por recorrência<sup>2</sup> (APA, 2010; El-Mallakh & Briscoe,

---

<sup>1</sup> Recaída definida como o retorno da sintomatologia depressiva, após uma remissão (Nierenberg, Timothy & Alper, 2003).

<sup>2</sup> Recorrência definida como um novo episódio depressivo major, após uma recuperação (Nierenberg, Timothy & Alper, 2003).

2012; Hirschfeld, 2001; Nierenberg, Petersen & Alpert, 2003). A prescrição crônica da medicação corresponde à atual prática clínica no tratamento dos quadros depressivos, recomendado essencialmente a todos os casos considerados de alto risco de recorrência (APA, 2010; El-Mallakh & Briscoe, 2012; Melfi, Chawla, Croghan, Hanna, Kennedy & Sredl, 1998; OMS, 2001), ou seja, todos que apresentam: história de três ou mais episódios de depressão major, persistência dos sintomas depressivos, presença de perturbação distímica, experiência de episódios depressivos severos, início da perturbação depressiva major em idades jovens, presença concomitante de diagnósticos não afetivos, presença concomitante de diagnósticos biológicos, história familiar de quadros clínicos de perturbações de humor, exposição contínua de fatores de stress psicossociais, e ainda a persistência de perturbações do sono (APA, 2010; Mueller *et al.*, 1999).

### **1.2.2. CONTROVÉRSIAS SOBRE A EFICÁCIA PSICOFARMACOLÓGICA**

Estas indicações clínicas apoiam-se num amplo número de estudos realizados sobretudo na fase aguda e contínua do tratamento, existindo poucos que são de longo prazo (El-Mallakh & Briscoe, 2012). Deste modo, a eficácia divulgada e conhecida dos antidepressivos diz respeito a estudos de curto prazo, não superiores a 1 ano, não se conhecendo por isso os verdadeiros resultados da eficácia profilática a longo prazo dos antidepressivos (Deshauer, Moher, Fergusson, Moher, Sampson & Grimshaw, 2008; Ioannidis, 2008; Keller *et al.*, 1998). Adicionalmente, estes mesmos estudos de curto prazo têm levantado dúvidas e controvérsias sobre a sua metodologia (Khan, Bhat, Faucett, Kolts & Brown, 2011; Whitaker, 2010).

Embora a eficácia dos antidepressivos seja superior ao placebo na maioria dos estudos reportados (El-Mallakh & Briscoe, 2012; Moncrieff & Cohen, 2006), existem diversos investigadores que argumentam que os resultados ainda ficam abaixo do desejado (El-Mallakh & Briscoe, 2012).

As meta-análises mais recentes têm vindo a mostrar uma pequena diferença das taxas de recaída/recorrência entre os antidepressivos e o grupo de controlo com placebo (Khan, Bhat, Faucett, Kolts & Brown, 2011; Moncrieff & Cohen, 2006; Walsh, Seidman, Sysko & Gould, 2002; Yang, Cusin & Fava, 2005). Por exemplo, numa revisão que reuniu estudos clínicos submetidos à FDA para aprovação da comercialização de antidepressivos (entre eles a sertralina, paroxetina, nefazodona, venlafaxina e mirtazapina), apenas 57% foi capaz de manifestar com sucesso diferenças significativas entre o antidepressivo e o

placebo na escala de Hamilton para a depressão (HRSD-17); dito de outra forma, 43% falharam nessa mesma distinção entre o antidepressivo e o placebo (Amsterdam & Brunswick, 2002). Numa outra revisão, também com dados submetidos à FDA para aprovação de doze antidepressivos entre 1987 e 2004 determinou que aproximadamente 49% dos antidepressivos em estudo não mostraram qualquer benefício clínico (Turner, Matthews, Linardatos, Tell & Rosenthal, 2008).

Numa outra meta-análise, que envolveu 75 estudos randomizados e com grupo de controlo (RCTs) publicados entre 1980 e 2000, incluindo pacientes com perturbação depressiva major, foi observada a eficácia a curto prazo (6 a 8 semanas) dos antidepressivos. Contudo, o resultado obtido foi que a média de resposta aos tratamentos recebidos foi de 50% nos pacientes tratados com antidepressivos e de 30% nos pacientes tratados com placebo (Walsh, Seidman, Sysko & Gould, 2002; Rihmer & Gonda, 2008). A conclusão dos autores foi que a eficácia entre antidepressivo-placebo é baixa, na medida em que a diferença entre eles é de aproximadamente 20% (Rihmer & Gonda, 2008).

Muitos têm sido os investigadores, nas últimas décadas, que encontram diferenças mais pequenas nos estudos de comparação entre os antidepressivos e o placebo. Por exemplo, Kirsh e Sapirstein (1998) identificaram 19 estudos que comparam os resultados entre antidepressivo *versus* placebo. Os autores referem que a magnitude de efeito ponderada para o tamanho da amostra utilizada, “(...) foi de 1,55 SDs para a resposta à medicação e de 1,16 para a resposta ao placebo (...); subtraindo a taxa média da resposta placebo com a taxa média da resposta à droga revela um efeito significativo à medicação de 0,39 SDs” (Kirsh & Sapirstein, 1998, p. 4). A partir destes resultados, os autores investigaram mais aprofundadamente o grupo placebo através de dados adicionais, tendo concluído que existe uma forte correlação entre a resposta encontrada no tratamento ativo (antidepressivos) e a resposta obtida no grupo placebo (Kirsh & Sapirstein, 1998). Deste modo, os autores referem que a resposta ao antidepressivo não se deve exclusivamente ao efeito direto das propriedades químicas que este possui. Mais concretamente, os autores concluem que 75% da resposta clínica ao tratamento com antidepressivo é distribuído por um conjunto de fatores, sendo que aproximadamente 25% da resposta deve-se à substância, 50% devem-se a efeitos placebo (e.g. expectativa do paciente) e os restantes 25% correspondem a outros fatores não específicos (e.g. o curso natural da doença) (Kirsh & Sapirstein, 1998). Estes resultados permitiram observar que a influência produzida por outros fatores que não a ação direta do antidepressivo nos diferentes estudos manifesta um

contributo acentuado na resposta clínica observada no final do estudo, chamando assim a atenção nomeadamente para os diferentes procedimentos metodológicos utilizados na investigação, como é o caso da ocultação da identidade do tratamento atribuído (*blinding*) a cada paciente. Relativamente a este parâmetro tem vindo a ser referido o facto de os pacientes e/ou equipa clínica conseguirem decifrar qual o tratamento que lhes foi atribuído (antidepressivo ou placebo) através da ausência de reações fisiológicas (e.g. boca seca, perda de energia) expectavelmente produzidas por qualquer tratamento ativo e não pelo placebo (Kirsch & Sapirstein, 1998; Perlis, Ostacher, Fava, Nierenberg, Sachs & Rosenbaum, 2010).

Uma das sugestões dadas por alguns investigadores, para contornar esta dificuldade nos estudos passa pela utilização de placebos ativos definidos por induzir efeitos secundários semelhantes aos antidepressivos (Whitaker, 2010), que segundo alguns autores contribui para uma diferença ainda mais reduzida do que a encontrada nos clássicos placebos inertes *versus* antidepressivo (Kirsh & Sapirstein, 1998). Por exemplo numa pequena meta-análise realizada por Moncrieff, Wessely e Hardy (1998), os autores observaram que os antidepressivos quando são comparados com placebos inertes, mostram uma diferença de aproximadamente 50%; por outro lado, quando utilizaram um placebo ativo (designado por atropina), a magnitude de efeito entre o antidepressivo e o placebo ativo diminuiu para aproximadamente 20% (Moncrieff, Wessely & Hardy, 1998 *cit in* Andrews, 2001).

Numa revisão desenvolvida por El-Mallakh e Briscoe (2012), que reuniu 19 estudos randomizados e com placebo como grupo de controlo, foi examinada a capacidade dos antidepressivos prevenirem a ocorrência de novos episódios depressivos major. A revisão inclui investigações de 1970 até 2010 com estudos entre os 18 e os 48 meses. Os resultados mostram que, numa análise geral, os antidepressivos apresentam superioridade sobre o placebo. Contudo, efetuando a diferença entre os grupos de tratamento (antidepressivo *versus* placebo) existem 10 estudos (53% da amostra) com diferenças abaixo de 30%. A maior diferença encontrada na revisão é de 56,7% em dois estudos: o 1º estudo de 1990 compara a imipramina *versus* placebo (taxa de recorrência de 21,5% *versus* 78,2%, respetivamente); o 2º estudo de 1992 com os mesmos agentes psicofarmacológicos apresenta uma taxa de recorrência de 10% na imipramina *versus* 66,7% no placebo. Por outro lado, nos dois estudos que obtiveram diferenças baixas os valores da taxa de recorrência foram: no 1º estudo de 2003, que compara a sertralina *versus* placebo a

diferença entre os dois grupos foi de apenas 9,8% (44,6% no grupo da sertralina *versus* 54,4% no grupo placebo); e no 2º estudo de 2010, que compara diferentes antidepressivos *versus* placebo, a diferença entre os dois grupos de tratamento foi de 13,6% (46,4% no grupo dos antidepressivos *versus* 60% no grupo placebo (El-Mallakh & Briscoe, 2012). Através desta revisão os autores afirmam que as maiores diferenças de taxas de recorrência encontram-se em estudos mais antigos, enquanto estudos mais recentes obtêm diferenças mínimas entre os dois grupos.

Também numa outra meta-análise realizada por Williams e colaboradores (2009), que reuniu 11 estudos com um total de 2009 participantes que receberam tratamento antidepressivo com o objetivo de prevenir o risco de recorrência durante o tratamento de manutenção, se verificaram diferenças pequenas entre os antidepressivos *versus* o placebo. Os estudos incluídos foram realizados entre 1998 e 2007 com a duração entre os 24 e 96 meses. Os autores concluíram que o tratamento antidepressivo apresenta eficácia a longo prazo na prevenção de novos episódios depressivos. No entanto, este resultado apenas se destaca do grupo placebo no primeiro ano de tratamento, obtendo uma diferença de 28% (taxa de recorrência de 23% no tratamento antidepressivo *versus* 51% no tratamento placebo). Contudo, o seu efeito profilático manifesta resultados similares com o passar dos anos em ambos os tratamentos (Williams, Simpson, Simpson & Nahas, 2009). Ainda na mesma meta-análise, verifica-se também que em nenhum dos 11 estudos analisados a diferença entre o grupo antidepressivo e o grupo placebo é superior a 50%, sendo as diferenças mais pequenas de 16% (taxa de recorrência de 17% no grupo antidepressivo *versus* 33% no grupo placebo) no estudo de Lépine *et al.* (2004) e de 18% (23% no grupo antidepressivo *versus* 41% no grupo placebo) no estudo de Perahia *et al.* (2006). As maiores diferenças encontradas entre os dois grupos foram de 47% (43% no grupo antidepressivo *versus* 90% no grupo placebo) no estudo de Reynolds *et al.* (1999) e 45% (33% no grupo antidepressivo *versus* 84% no grupo placebo) no estudo de Sackeim *et al.* (2001) (Williams, Simpson, Simpson & Nahas, 2009).

Num estudo naturalista desenvolvido pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH) que examinou no total 130 sujeitos, 46 receberam tratamento somente durante as primeiras quatro semanas do início de um novo episódio depressivo, comparando com 84 sujeitos que não receberam tratamento em nenhum momento (Posternak *et al.*, 2006). Os resultados obtidos deste estudo foram que a média de tempo para recuperar de um episódio de recorrência foi aproximadamente 23 semanas nos sujeitos que receberam tratamento e

13 semanas nos sujeitos que não receberam qualquer tratamento (Postenak *et al.*, 2006; APA, 2010). As taxas cumulativas de recuperação da amostra de sujeitos com tratamento antidepressivo foram: 15% num mês, 26% em 2 meses, 38% em 3 meses, 52% em 6 meses, 70% depois de 1 ano e 75% depois dos 2 anos (Postenak *et al.*, 2006). Por outro lado, no grupo de sujeitos que não receberam qualquer tipo de tratamento, os resultados foram semelhantes, mas com melhores indicadores: 23% num mês, 37% em 2 meses, 52% depois de 3 meses, 67% depois de 6 meses, 85% depois de 1 ano e 89% depois de 2 anos (Postenak *et al.*, 2006).

Paralelamente, entre a população juvenil o tratamento psicofarmacológico encontra obstáculos terapêuticos, tendo dificuldades em atingir respostas clínicas através dos antidepressivos (Papanilolaou, Richardson, Pehlivanidis & Papadopoulou-Daifoti, 2006). Uma meta-análise desenvolvida por Papanilolaou, Richardson, Pehlivanidis e Papadopoulou-Daifoti (2006) que incluiu 41 estudos publicados, com grupo de controlo (n=18) e sem grupo de controlo (n=23), teve como objetivo analisar a eficácia dos antidepressivos no tratamento de crianças e adolescentes com depressão. Os autores concluíram que os antidepressivos da classe dos tricíclicos manifestam resultados pouco benéficos (fraca eficácia e reações adversas graves), enquanto os ISRS mostram resultados mais positivos entre a população juvenil. Contudo, numa análise geral de todos os estudos incluídos e do amplo leque de antidepressivos prescritos, os autores verificaram que o tratamento psicofarmacológico em crianças e adolescentes não é a estratégia terapêutica mais adequada, uma vez que a grande maioria das respostas clínicas obtidas são frágeis (Papanilolaou, Richardson, Pehlivanidis & Papadopoulou-Daifoti, 2006). Estes resultados estão de acordo com outra meta-análise realizada por Michael e Crowley (2002) que inclui 14 estudos (11 abordaram TCAS, 2 ISRS e 1 ISRN) que também concluíram que a vasta maioria das intervenções psicofarmacológicas não são eficazes no tratamento da depressão juvenil (Michael & Crowley (2002) *cit in* Papanilolaou, Richardson, Pehlivanidis & Papadopoulou-Daifoti, 2006).

### **1.2.3. O OUTRO LADO DA MOEDA – EFEITOS SECUNDÁRIOS**

Outro aspeto a evidenciar nos estudos dos antidepressivos é a segurança e tolerância subjacente à sua utilização, bem como quais os efeitos adversos (secundários ou colaterais) associados à sua administração a longo prazo (Baghai *et al.*, 2011; Taylor & Doraiswamy, 2004).

Atualmente, os ISRS são os antidepressivos mais frequentemente usados devido aos consideráveis níveis de tolerância e à manifestação de efeitos adversos menos nocivos (Baghai *et al.*, 2011; Fava, Ruini & Sonino, 2003; Hotopf & Barbui, 2005; Taylor & Doraiswamy, 2004). No entanto, os antidepressivos, e mesmo os ISRS, têm sido associados a uma variedade de efeitos secundários tanto de natureza física (e.g. disfunção sexual, problemas gastrointestinais) como de natureza psicológica (e.g. ansiedade, aumento do risco de comportamento suicida) (Fava *et al.*, 2006; Kennedy, 2008; Papanicolaou, Richardson, Pehlivanidis & Papadopoulou-Daifoti, 2006).

Diferentes pesquisas têm demonstrado que a utilização crônica dos antidepressivos contribui para uma redução da qualidade da funcionalidade cerebral, resultando numa hipersensibilidade dos recetores pré e pós-sinápticos (Aguilar, Castro, Carvalho, Vale, Sousa & Vasconcelos, 2011; Fava, 2003), relacionados com ações neuronais específicas (Fava, 2003) que conseqüentemente comprometem outras funções cerebrais e neurológicas do indivíduo (Baldessarini, 1995; Moncrieff & Cohen, 2006; Whitaker, 2010). Adicionalmente, tem sido também sugerido que o uso a longo prazo de antidepressivos pode aumentar, em alguns casos, a vulnerabilidade bioquímica da depressão e piorar tanto a expressão sintomatológica como o impacto, diminuindo a probabilidade de responder ao tratamento farmacológico, bem como os períodos livres de sintomas serem mais pequenos (Fava, 2003).

### **1.3. A IMPORTÂNCIA DA REVISÃO**

Perante este cenário, torna-se pertinente questionarmo-nos sobre qual o grau de evidência empírica da administração de antidepressivos por tempo indefinido em pacientes com depressão, expondo-o à possibilidade de uma variedade de manifestações de efeitos secundários (Pires, 2003), quando as percentagens de prevenção de recorrências são aproximadas às fornecidas por placebos (Kirsch, Deacon, Huedo-Medina, Scoboria, Moore & Johnson, 2008; Mora, Nestoriuc & Rief, 2011).

Efetivamente, questiona-se se fará sentido prolongar o tratamento psicofarmacológico nos pacientes com depressão, uma vez que ainda “*há muitas limitações de informação em muitas das decisões clínicas envolvidas no uso da medicação na fase de manutenção*” (APA, 2010, p. 58), bem como a grande maioria dos estudos de eficácia existentes são de curto prazo e muitas têm sido as dúvidas levantadas a respeito da

metodologia utilizada nos mesmos (Khan, Bhat, Faucett, Kolts & Brown, 2011; Whitaker, 2010).

Deste modo, esta revisão sistemática propõe-se a analisar estudos randomizados com grupo de controlo placebo, com duração mínima de 1 ano, procurando sistematizar as informações existentes sobre os antidepressivos, bem como fornecer uma maior compreensão sobre a eficácia do tratamento e qual o seu benefício a longo prazo para os seus consumidores que sofrem de depressão.

## **2. ENQUADRAMENTO METODOLÓGICO**

## 2.1. OBJETIVO DA INVESTIGAÇÃO

O objetivo deste estudo é a elaboração de uma revisão sistemática, de estudos randomizados e com grupo de controlo (RCT) com duração igual ou superior a 1 ano, após o procedimento de randomização, avaliando qualitativamente a eficácia a longo prazo dos antidepressivos *versus* placebo na perturbação depressiva major e/ou na perturbação distímica, na ausência de episódios de mania e/ou de hipomania e de diagnósticos concomitantes de natureza médica ou psiquiátrica.

## 2.2. REVISÃO SISTEMÁTICA

Uma revisão sistemática é um método de investigação que procura reunir toda a evidência empírica sobre um determinado tema específico (CEBM, 2014; Glasziou, Irwig, Bain & Colditz, 2003; Petticrew & Roberts, 2006), disponibilizando informação sobre quais os aspetos favoráveis e não favoráveis (Torgenson, 2003). A informação utilizada pode ser fornecida por dados publicados e/ou não publicados (Hemingway & Brereton, 2009). O objetivo é avaliar qualitativamente os dados (Hemingway & Brereton, 2009) após ter seguido um processo sistemático e independente na seleção e avaliação dos estudos, de modo a minimizar a probabilidade de risco de viés (CEBM, 2014; The Cochrane Collaboration, 2008). Adicionalmente, as revisões sistemáticas podem ou não incluir uma meta-análise, que corresponde a um resumo dos resultados quantitativos (CEBM, 2014). Deste modo é possível reunir, num único documento, a síntese da melhor evidência empírica até à atualidade e obter uma resposta concreta e elucidativa face à questão específica colocada (The Cochrane Collaboration, 2008). Outra vantagem oferecida por uma revisão sistemática traduz-se na capacidade de esta poder ser reproduzida/replicada por outros investigadores, utilizando o mesmo *design* metodológico.

Este processo metodológico auxilia nas tomadas de decisão dos diferentes profissionais envolvidos, permitindo-lhes conhecer e optar por alternativas mais eficazes e eficientes (The Cochrane Collaboration, 2008). Uma das organizações internacionais dedicada à elaboração de revisões sistemáticas é a *Cochrane Collaboration*, que reúne e atualiza dados empíricos que são armazenados e de possível acesso através da sua própria base de dados – “*Cochrane database*” (The Cochrane Collaboration, 2008).

Segundo a comunidade científica, as revisões sistemáticas de estudos randomizados e com grupo de controlo, designados abreviadamente por RCTs, correspondem ao topo da

hierarquia de informação de evidência científica<sup>3</sup> (Hemingway & Brereton, 2009; Perlis, Ostacher, Fava, Nierenberg, Sachs & Rosenbaum, 2010). Os RCTs são estudos que envolvem a comparação entre um ou mais grupos experimentais com um ou mais grupos de controlo (CEBM, 2014; Glasziou, Irwig, Bain & Colditz, 2003; The Cochrane Collaboration, 2008; Torgerson, 2003). Para qualquer um dos grupos em estudo (experimental *versus* controlo) os participantes são alocados a um tratamento/intervenção a partir de um processo de randomização aleatório (e.g. sorteio, moeda ao ar; números aleatórios gerados por computador), permitindo uma distribuição imparcial na composição de ambos os grupos experimental e de controlo (Glasziou, Irwig, Bain & Colditz, 2003; The Cochrane Collaboration, 2008). Deste modo, é minimizado a produção de fonte de viés que pode ocorrer durante o estudo e, por isso, este é considerado o desenho metodológico mais adequado no estudo de efeitos de intervenção (CEBM, 2014).

Por este motivo, a revisão que se segue centrou-se em informação disponível por RCTs, tendo seguido as diretrizes estabelecidas pela *Cochrane Collaboration*.

Segue-se a descrição dos critérios de inclusão que orientaram a elaboração desta revisão, os métodos de pesquisa e a análise de dados realizada.

## **2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA ESTA REVISÃO SISTEMÁTICA**

### **2.3.1. TIPO DE ESTUDOS**

Todos os estudos randomizados com grupo de controlo (RCT) placebo, com duração igual ou superior a 1 ano após a randomização dos sujeitos.

### **2.3.2. TIPO DE PARTICIPANTES**

Pacientes diagnosticados com perturbação depressiva major ou perturbação distímica, segundo os critérios da Classificação Internacional de Doenças e problemas relacionados com a saúde (CID) e/ou do Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais (DSM) (em ambos, diferentes edições consoante as datas dos estudos), na ausência de episódios de mania e/ou de hipomania, não diferenciando o tipo de gravidade, grupo etário ou contexto de intervenção (internamento ou ambulatório). A presença de diagnósticos coexistentes do foro orgânico e/ou mentais foram excluídos.

---

<sup>3</sup> Ver Anexo IV- Hierarquia de evidência científica (Phillips *et al.*, 2008).

### **2.3.3. TIPO DE INTERVENÇÕES**

Tratamento psicofarmacológico com antidepressivos como grupo experimental e placebo como grupo de controlo.

A presença de outros tipos de intervenção (e.g. intervenção psicológica) durante algum momento do processo de tratamento não foi critério de exclusão, uma vez incluída a comparação entre antidepressivo *versus* placebo.

### **2.3.4. TIPO DE RESULTADOS**

1. Morte (suicídio ou causas naturais)
2. Estado Global
  - 2.1. Taxa de recaída/recorrências
  - 2.2. Taxa de abandono
  - 2.3. Qualidade de vida
3. Estado Mental
4. Efeitos Secundários

## **2.4. MÉTODO DE PESQUISA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS**

### **2.4.1. PESQUISA ELETRÓNICA**

A pesquisa realizou-se em Agosto de 2013 via EBSCO nas seguintes bases de dados (com restrição de língua, apenas estudos escritos em inglês ou em português foram aceites): Academic Search Complete (desde 1987 até à atualidade); CINAHL Plus (desde 1994 até atualidade); MedicLatina (desde 2008 até atualidade); MedLine (desde 1978 até atualidade); PsycArticles (desde 1996 até à atualidade); Psychology and Behavioral Sciences Collection (desde 1987 até à atualidade); PsycINFO (desde 1967 até à atualidade); SocINDEX (desde 1986 até à atualidade); e SportDiscus (desde 1987 até à atualidade)<sup>4</sup>.

## **2.5. DADOS RECOLHIDOS E ANÁLISE**

### **2.5.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

Um autor (J.R.) inspecionou todos os estudos devolvidos pelas bases de dados através do título e resumo com potencialidade de inclusão. Posteriormente, numa segunda fase de seleção, dois autores (J.R., G.N.), de modo independente, analisaram através do resumo e do texto completo os estudos pré-selecionados da primeira fase, procurando a

---

<sup>4</sup> Ver Anexo I – Estratégia da pesquisa.

elegibilidade de inclusão para a revisão sistemática. Os desentendimentos foram resolvidos por consenso entre os dois autores.

A figura 1 (ver resultados da pesquisa) representa o processo de pesquisa seguido na seleção dos estudos incluídos como recomendado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (Moher, Liberati, Tetzlaff & Altman, 2009).

### **2.5.2. DADOS EXTRAÍDOS E MONITORIZADOS**

Os dois autores (J.R., G.N.) individualmente extraíram os dados dos estudos incluídos. Os desentendimentos foram resolvidos através de consenso entre os dois autores.

### **2.5.3. DADOS DE SÍNTESE**

Os dados dos estudos incluídos foram descritos de acordo com quatro resultados: morte, estado global, estado mental e efeitos secundários.

### **2.5.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA METODOLOGIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

Os estudos foram avaliados de modo independente por cada um dos autores (J.R., G.N) de acordo com as orientações do manual da *The Cochrane Collaboration* (2008) sobre como avaliar o risco de viés (The Cochrane Collaboration, 2008). As componentes analisadas em cada estudo foram: o tipo de randomização – “*random sequence generation*”, o encobrimento da alocação – “*allocation concealment*”, a ocultação – “*blinding*” – (dos participantes, da equipa de tratamento e da equipa de avaliação dos resultados), os resultados não reportados – “*incomplete outcome data*”, a seleção dos resultados reportados – “*selective outcome reporting*” e outros vieses – “*other bias*” (conflito de interesses, através do apoio financeiro ao estudo e/ou aos autores por companhias farmacêuticas; e também vieses relativos ao *design* metodológico utilizado). Uma vez que para a maioria das terminologias de cada componente em avaliação não é possível garantir uma tradução clara e fiável do conceito original, será utilizada a terminologia original evitando confusões para o leitor.

O risco de viés foi avaliado sendo-lhe atribuído uma das seguintes classificações: “baixo risco de viés”, “alto risco de viés” e “pouco claro” em cada uma das componentes referidas acima (The Cochrane Collaboration, 2008).

Os dois autores avaliaram cada estudo de modo independente e os desentendimentos foram resolvidos através de consenso, relativamente ao risco de viés.

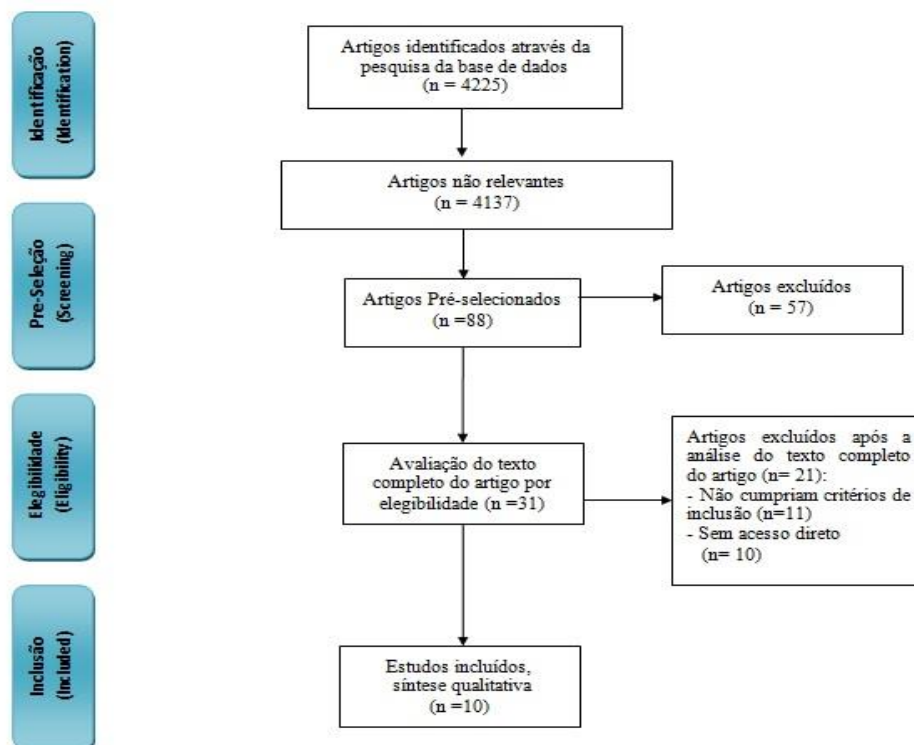
### 3. RESULTADOS

#### 3.1. RESULTADOS DA PESQUISA

Num total de 4225 resultados foram excluídos 4137 estudos por não apresentarem pertinência para esta revisão, tendo sido pré-selecionados 88 estudos, através da análise do título e do resumo de cada um dos estudos. Posteriormente, foram selecionados 31 estudos baseados na análise dos resumos e dos textos completos, tendo sido excluídos 57. Dos 31 estudos, 10 preencheram os critérios definidos para seguirem para análise qualitativa e 21 não (11 por não respeitarem os critérios de elegibilidade definidos; e 10 por não ter sido possível aceder ao artigo<sup>5</sup> e realizar a análise dos critérios de elegibilidade).

Segue-se o diagrama do processo de seleção dos estudos incluídos e na tabela 1, mais à frente, o sumário da caracterização individual de cada um dos estudos incluídos.

**Figura 1** – Diagrama da seleção dos estudos incluídos (PRISMA, 2009)



<sup>5</sup> O acesso é restrito exigindo a compra dos mesmos (ver Anexo III – listagem dos estudos não acessíveis).

### 3.2. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

Num total de 4225 estudos identificados, 4137 estudos foram excluídos logo no início da pesquisa por abordarem temáticas pouco pertinentes para esta revisão, permanecendo 88 resultados. A análise teve por base a leitura dos títulos e dos resumos de cada um dos estudos. De seguida, foram excluídos 57 estudos por não cumprirem os critérios de elegibilidade ou por serem replicações dos estudos incluídos. Dos 31 resultados, posteriormente foram excluídos mais 21: 11 por não respeitarem o critério de elegibilidade do tempo definido (um ano ou mais após randomização), ou por não terem um grupo de controlo placebo, ou ainda, por a amostra do estudo incluir sujeitos com bipolaridade<sup>6</sup> e 10 estudos por acessibilidade restrita (exigiam a compra dos mesmos)<sup>7</sup>. A análise teve por base a leitura dos resumos e do texto completo.

### 3.3. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Após vistos todos os estudos, um total de 10 foram incluídos. Os estudos foram publicados entre 1999 e 2013. Quatro estudos têm a duração de um ano (Dombrovski *et al.*, 2007; Gelenberg *et al.*, 2003; Hollon *et al.*, 2005; Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006), 2 mais de um ano (Kocsis *et al.*, 2002; Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004), 3 de dois anos (Licht, 2013; Reynolds III *et al.*, 2006; Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003) e 1 de três anos (Reynolds III *et al.*, 1999).

Sete dos dez estudos foram realizados nos Estados Unidos da América e os restantes três na Europa (um por cada país: Reino Unido, França e Dinamarca). A média de participantes foi de aproximadamente 136 sujeitos, sendo a amostra mais pequena de 59 (Licht, 2013) e a maior de 288 (Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004). Somente 1 dos 10 estudos não indica qual a referência de critério de diagnóstico (Reynolds III *et al.*, 1999), 8 orientam-se pelo DSM (Dombrovski *et al.*, 2007; Gelenberg *et al.*, 2003; Hollon *et al.*, 2005; Kocsis *et al.*, 2002; Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006; Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Reynolds III *et al.*, 2006; Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003) e apenas 1 utiliza os critérios de diagnóstico do CID-10 (Licht, 2013). Sete estudos têm como critério de inclusão dos participantes o quadro de perturbação depressiva major, sendo que dois destes incluíram também o diagnóstico de perturbação distímica e o diagnóstico de “depressão dupla”. Os restantes

---

<sup>6</sup> ver Anexo II – listagem dos estudos excluídos

<sup>7</sup> ver Anexo III – listagem dos estudos não acessíveis

três incluíram apenas participantes que preenchessem o quadro de episódio depressivo major. Em todos os estudos os participantes foram tratados em regime de ambulatório.

Cinco estudos incluíram participantes acima dos 18 anos (Gelenberg *et al.*, 2003; Hollon *et al.*, 2005; Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006; Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Licht, 2013), quatro são direcionados para a população idosa (Dombrovski *et al.*, 2007; Reynolds III *et al.*, 1999; Reynolds III *et al.*, 2006; Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003) e num desconhece-se a faixa etária de intervenção (Kocsis *et al.*, 2002).

Sete dos dez estudos incluíram a utilização de ISRS (citalopram, sertralina, paroxetina, escitalopram) como intervenção psicofarmacológica principal (Dombrovski *et al.*, 2007; Kocsis *et al.*, 2002; Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006; Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Licht, 2013; Reynolds III *et al.*, 2006; Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003); dois utilizaram tricíclicos (TCAs) (clomipramina e nortriptilina) (Licht, 2013; Reynolds III *et al.*, 1999) e num o estudo recorreu a “outros antidepressivos” (nefazodona) (Gelenberg *et al.*, 2003). Adicionalmente, cinco estudos incluem também como grupo ativo a intervenção psicológica, assumindo um carácter de combinação de tratamentos, através da psicoterapia interpessoal (Dombrovski *et al.*, 2007; Reynolds III *et al.*, 1999; Reynolds III *et al.*, 2006) ou a terapia cognitiva como outro grupo ativo de comparação (Hollon *et al.*, 2005). Outro recurso também incluído no plano de tratamento de alguns estudos são sessões clínicas que consistem em monitorizar o tratamento psicofarmacológico ao longo do estudo, registando as reações físicas e psicológicas do tratamento (Dombrovski *et al.*, 2007; Reynolds III *et al.*, 1999; Reynolds III *et al.*, 2006).

Todos os estudos apresentam como critério de seleção de participantes, a redução da sintomatologia depressiva através do tratamento antidepressivo prescrito durante a fase “*open-treatment*”, que em nove dos dez estudos corresponde ao mesmo antidepressivo analisado durante o estudo. Adicionalmente, dois dos dez estudos apresentam um *design* metodológico diferente, convergindo com os restantes estudos no critério utilizado na seleção de participantes. No estudo Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton e Boyer (2004), a fase “*open-treatment*” foi subdividida em duas partes: (i) todos os participantes receberam um antidepressivo da classe ISRS, que não fosse a sertralina (antidepressivo utilizado no estudo), durante quatro meses; (ii) todos os participantes que registaram um benefício do tratamento antidepressivo avançaram para esta etapa e receberam pílulas

placebo durante dois meses, sendo admitidos para a fase seguinte, apenas os participantes que mantiveram os níveis de resposta clínica alcançados. Por outro lado, no estudo de Licht (2013) também foi subdividido em duas partes durante a fase “*open-treatment*”: (i) todos os participantes receberam citalopram ou clomipramina durante seis a quinze meses; (ii) todos os participantes que registaram um benefício do tratamento antidepressivo avançaram para esta etapa, sendo submetidos a um período de descontinuação da medicação antidepressiva durante um mês, prosseguindo no estudo os participantes que não manifestaram indícios do agravamento da sintomatologia depressiva.

O tipo de resultado mais reportado entre os estudos incluídos foi a taxa de recorrência; todavia, a definição de recorrência variou de estudo para estudo. Alguns definiram recorrência com base no preenchimento dos critérios para novo episódio depressivo major seguidos pela *checklist* ou entrevista clínica estruturada (SCID) do DSM-IV, recorrendo quando necessário a outro avaliador independente normalmente um psiquiatra sênior para confirmar a avaliação clínica realizada (Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Reynolds III *et al.*, 1999). Outros definiram recorrência a partir de dois critérios: (i) o mesmo critério referido no ponto anterior; e (ii) pontuações obtidas na escala de Hamilton (HRSD) (existindo oscilações de critério pontual nos diferentes estudos)<sup>8</sup> ou na escala *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS)<sup>9</sup> e outras escalas<sup>10</sup> (Dombrovski *et al.*, 2007; Gelenberg *et al.*, 2003; Kocsis *et al.*, 2002; Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006; Licht, 2013; Reynolds III *et al.*, 2006; Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003). A taxa de recaída<sup>11</sup> foi considerada num único estudo (Hollon *et al.*, 2005).

Outro resultado analisado em quatro dos dez estudos foi a ocorrência de efeitos secundários (Gelenberg *et al.*, 2003; Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006; Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Licht, 2013). Apenas em 2 estudos foram analisados fatores psicossociais relacionados com a qualidade de vida (Dombrovski *et al.*, 2007; Kocsis *et al.*, 2002).

---

<sup>8</sup> HRSD-17 $\geq$  13 pontos (Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003); 15 pontos (Dombrovski *et al.*, 2007; Reynolds III *et al.*, 2006); 16 pontos (Licht, 2013); HRSD-24 $\geq$ 16 pontos (Gelenberg *et al.*, 2003) ou o aumento de quatro pontos do registado no início do estudo (Kocsis *et al.*, 2002).

<sup>9</sup> MADRS $\geq$ 22 pontos (Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006).

<sup>10</sup> CGI-S $\geq$ 4 pontos e CGI-I $\geq$ 3 pontos (Kocsis *et al.*, 2002).

<sup>11</sup> Critério de recaída: HRSD-17 $\geq$  14 pontos, por duas semanas consecutivas e LIFE $\geq$ 5 pontos por duas semanas consecutivas, no mínimo de 3 meses de estudo (Hollon *et al.*, 2005).

**Quadro 1 - Caracterização dos Estudos Incluídos**

Estudo	Duração (semanas)	Participantes	Intervenções	Intervenções prévias à randomização	Resultados	Fundos	Notas
Reynolds III <i>et al.</i> (1999)	156	N=107 MDD, recorrente, não psicótica e não distímica (SADS-L); ser pelo menos o 2º episódio ao longo da vida, com um intervalo de bem-estar não superior a 3 anos; HRSD-17 ≥17 pontos MMSE ≥27 pontos  Idade: [≥60 anos] Sexo: M = 25,1% F = 74,9 %	4 GRUPOS: NORT (80-120 ng/mL) + IPT (1x/m) (N=22) NORT (80-120 ng/mL) + SC (N= 24) PBO + IPT (1x/m) (N=21) PBO + SC (N= 29)	fase aguda: Combinação NORT (80 - 120 ng/mL) + IPT (1/sem)  fase contínua (16 semanas): Combinação NORT (80 - 120 ng/mL) + IPT a cada duas semanas.	1. Taxa de recorrência	NIMH	a. b. c.
Kocsis <i>et al.</i> (2002)	76	N=161 MDE crônico ou distímia ou “depressão dupla” (DSM-III-R) Sexo: M=34% F= 66%	2 GRUPOS: SER (50-200 mg/d) (N=77) PBO (50-200 mg/d) (N=84)	fase aguda (12 semanas) + fase contínua (16 semanas): todos os participantes tomaram SER (50-200 mg/d)	1. SAS-SR 2. SF-36 3. LIFE	Pfizer Inc.	a. c.

**Legenda:** **a.** Aprovados para o estudo apenas participantes com respostas de remissão total e/ou parcial; **b.** Descontinuação a mais do que uma substância química (no grupo placebo); **c.** Descontinuação gradual (no grupo placebo); **d.** Descontinuação abrupta (no grupo placebo); **e.** Não há referência do modo de descontinuação (no grupo placebo); **MDD** Perturbação depressiva major; **MDE** Episódio depressivo major; **SADS-L** Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-lifetime version; **HRSD** Hamilton Rating Scale Depression; **MMSE** Folstein Mini-Mental State Examination; **SAS-SR** Social Adjustment Scale – Self Report; **SF-36** 36-Item Medical Outcomes Study Short-Form-Health Survey; **LIFE** Longitudinal Interval Follow-up Evaluation; **PBO** Placebo; **NORT** Nortriptilina; **SER** Sertralina; **IPT** Psicoterapia Interpessoal; **SC** Sessões Clínicas; **(mg/d)** miligramas por dia; **(/m)** por mês; **M** masculino; **F** feminino

**Quadro 1 - Caracterização dos Estudos Incluídos (continuação)**

Estudo	Duração (semanas)	Participantes	Intervenções	Intervenções prévias à randomização	Resultados	Fundos	Notas
Wilson <i>et al.</i> (2003)	100	N = 113 MDD (DSM-III-R) AGECAT nível ≥ 3 HRSD-17 ≥ 18 pontos  Idade: [≥65 anos] Sexo: M = 29% F = 71%	2 GRUPOS: SER (50-100 mg) (N = 56) PBO (50-100 mg) (N = 57)	fases aguda e contínua (16-20 semanas) todos os participantes tomaram SER (50-200 mg)	1. Taxa de recorrência	Pfizer Inc.	a. e.
Gelenberg <i>et al.</i> (2003)	52	N = 160 MDD crônico (≥ 2 anos); MDD e Distúmia; MDD recorrente com recuperação incompleta ≥ 2 anos (DSM-IV) HRSD-24 ≥ 20 pontos (na fase aguda)  Idade: [18-75] anos Sexo: M = 32,5% F = 67,5%	2 GRUPOS: NEZ (300-600 mg/d) (N = 76) PBO (N = 84)	fase aguda 12 semanas 3 GRUPOS: NEZ (300-600 mg/d) CBT (4 semanas 2x/sem; 8 semanas 1x/sem) NEZ + CBT  fase contínua 16 semanas 3 GRUPOS: NEZ (300-600 mg/d) CBT (8 semanas 1x/sem; 8 semanas 1x/m) NEZ+ CBT	1. Taxa de recorrência 2. HRSD-24 3. Efeitos adversos	BMS	a. d.

**Legenda:** a. Aprovados para o estudo apenas participantes com respostas de remissão total e/ou parcial; b. Descontinuação a mais do que uma substância química (no grupo placebo); c. Descontinuação gradual (no grupo placebo); d. Descontinuação abrupta (no grupo placebo); e. Não há referência do modo de descontinuação (no grupo placebo); MDD Perturbação depressiva major; AGECAT Geriatric Mental State; HRSD Hamilton Rating Scale Depression; PBO Placebo; SER Sertralina; NEZ Nefazodona; CBT Psicoterapia Cognitiva-Comportamental; BMS Bristol-Myers Squibb; (/sem) por semana; (/m) por mês; M masculino; F feminino

**Quadro 1 - Caracterização dos Estudos Incluídos (continuação)**

Estudo	Duração (semanas)	Participantes	Intervenções	Intervenções prévias à randomização	Resultados	Fundos	Notas
Lépine <i>et al.</i> (2004)	58	N = 288 MDD, recorrente (pelo menos 3 MDE durante os 4 anos precedentes ao estudo); o episódio mais recente ocorrido ha 6 meses, do início do estudo. Idade: [≥ 18 anos] Sexo: M = 30% F = 70%	3 GRUPOS: SER (50 mg) (1 cp 50 mg + 1 cp PBO) (N=95)  SER (100 mg) (2 cp antes dia 15 – 1 SER 50 mg + 1 PBO; depois dia 15 – 2 cp SER 50 mg (N= 94)  PBO (2 cp) (N = 99)	Todos os participantes, durante 4 meses, tratados com outro ADM que não SER. Posteriormente, todos os participantes tratados durante 2 meses com PBO.	1. Taxa de recorrência 2. Efeitos adversos	Pfizer, Inc	a. e.
Hollon <i>et al.</i> (2005)	52	N = 104 MDD, moderado a severo (SCID/ DSM-IV-TR) HRSD-17≥ 20 pontos, por 2 semanas consecutivas Idade: [18-70] anos Sexo: não reportado	3 GRUPOS: CT (N=35) ADM (N=34) PBO (N= 35)	3 GRUPOS: PBO (8 semanas): não prosseguiram no estudo  CT (16 semanas)  ADM (PXT e outros) (16 semanas) – alocação entre ADM vs PBO	1. Taxa recaída	NIMH	a. b. c.
Kornstein <i>et al.</i> (2006)	52	N = 139 MDE há 4 semanas; ter tido 2 MDE, com 1 MDE resolvido há mais de 5 anos (DSM-IV) MADRS≥ 22 pontos HRSD-24 - 2 pontos, no item 1  Idade: [18-81] anos Sexo: M = 21% F = 79%	2 GRUPOS: ESC (10-20 mg/d) (N= 73)  PBO (N= 66)	fase aguda 8 semanas 4 GRUPOS: CIT (20-60 mg/d) SER (50-200 mg/d) PXT (20-50 mg/d) FLU (20-80 mg/d)  fase contínua 16 semanas 1 GRUPO: ESC (10-20 mg/d) – 1ª semana 10 mg/d; 15 semanas (10-20 mg/d)	1. Taxa de recorrência 2. Efeitos adversos	Forest Research Institute	a. d.

**Legenda:** **a.** Aprovados para o estudo apenas participantes com respostas de remissão total e/ou parcial; **b.** Descontinuação a mais do que uma substância química (no grupo placebo); **c.** Descontinuação gradual (no grupo placebo); **d.** Descontinuação abrupta (no grupo placebo); **e.** Não há referência do modo de descontinuação (no grupo placebo); **MDD** Perturbação depressiva major; **MDE** Episódio depressivo major; **HRSD** Hamilton Rating Scale Depression; **MADRS** Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; **SCID** Entrevista Clínica estruturada do DSM; **PBO** – Placebo; **ADM** Antidepressivo; **CIT** Citalopram; **SER** Sertralina; **ESC** Escitalopram; **FLU** Fluoxetina; **PXT** Paroxetina; **CT** Terapia Cognitiva; **cp** comprimido; **M** masculino; **F** feminino

**Quadro 1 - Caracterização dos Estudos Incluídos (continuação)**

Estudo	Duração (semanas)	Participantes	Intervenções	Intervenções prévias à randomização	Resultados	Fundos	Notas
Reynolds III <i>et al.</i> (2006)	104	N = 116 MDD, não psicótica e não bipolar (SCID/DSM-IV) HRSD-17 ≥ 15 pontos MMSE ≥ 17 pontos  Idade: [≥ 70 anos] Sexo: M = 34% F = 66%	4 GRUPOS: PXT + SC (1x/m) (N = 35) PXT + IPT (1x/m) (N = 28) PBO + SC (1x/m) (N = 18) PBO + IPT (1x/m) (N = 35)	fase aguda 1 GRUPO: PXT (10-40 mg/d) + IPT (1x/sem)  fase contínua 16 semanas 1 GRUPO: PXT (10-40 mg/d) + IPT (1x/ a cada 2 sem)	1. Taxa de recorrência	NIMH NCMH	a. b. c.
Dombrovski <i>et al.</i> (2007)	52	N = 116 MDD recorrente ou 1º episódio e não psicótico (SCID/DSM-IV) HRSD-17 ≥ 15 pontos MMSE ≥ 17 pontos  Idade: [≥ 70 anos] Sexo: M = 34% F = 66%	4 GRUPOS: PXT + SC (1x/m) (N = 35) PXT + IPT (1x/m) (N = 28) PBO + SC (1x/m) (N = 18) PBO + IPT (1x/m) (N = 35)	fase aguda 1 GRUPO: PXT (10-40 mg/d) + IPT (1x/sem)  fase contínua 16 semanas 1 GRUPO: PXT (10-40 mg/d) + IPT (1x/ a cada 2 sem)	1. Qualidade de Vida 2. QWB 3. SF-36	NIMH	a. b. c.
Licht (2013)	104	N = 59 MDD recorrente, moderado ou severo (CID-10 DCR)  Idade: [18-70 anos] Sexo: M = 42% F = 58%	CLO (N = 22) CIT (N = 19) PBO (N = 18)	Fase aguda -2 meses CLO (50 mg/d 1 cp) CIT (20 mg/d 1 cp)  Fase contínua (6-15 meses) CLO (50 -150 mg/d 2 cp) CIT (40 mg/d 2 cp)  Descontinuação da medicação – 1 mês	1. Taxa de recorrência 2. Efeitos adversos	Lundbeck Inc.	a. b. e.

**Legenda:** a. Aprovados para o estudo apenas participantes com respostas de remissão total e/ou parcial; b. Descontinuação a mais do que uma substância química (no grupo placebo); c. Descontinuação gradual (no grupo placebo); d. Descontinuação abrupta (no grupo placebo); e. Não há referência do modo de descontinuação (no grupo placebo); **DCR** Pesquisa de Critérios de Diagnóstico; **MDD** Perturbação depressiva major; **HRSD** Hamilton Rating Scale Depression; **MMSE** Folstein Mini-Mental State Examination; **SF-36** 36-item Medical Outcomes Study Short-Form- Health Survey; **QWB** Quality of Well-Being Scale; **CLO** Clomipramina; **CIT** Citalopram; **PBO** Placebo; **PXT** Paroxetina; **IPT** Psicoterapia Interpessoal; **SC** Sessões Clínicas; **(/sem)** por semana; **(/m)** por mês; **cp** comprimido; **M** masculino; **F** feminino; **NCMH** National Center for Minority Health and Health Disparities

### 3.3.1. RESUMO DOS ESTUDOS

#### 1) Reynolds III *et al.* (1999)

O estudo decorreu durante 3 anos e teve como objetivo avaliar a eficácia da combinação terapêutica entre o antidepressivo nortriptilina e a psicoterapia interpessoal no apoio aos idosos na recuperação e prevenção de novos episódios de depressão.

A alocação incluiu somente participantes que atingiram resposta clínica na fase aguda e contínua do tratamento, sendo posteriormente atribuídos a um dos seguintes grupos: tratamento ativo (nortriptilina com psicoterapia interpessoal, nortriptilina com sessões clínicas) ou tratamento de controlo (placebo com psicoterapia interpessoal, placebo com sessões clínicas).

Os resultados obtidos indicam que os tratamentos com nortriptilina obtêm melhores resultados que os tratamentos com placebo. Assim, o tratamento mais eficaz na prevenção de recorrências foi a combinação entre nortriptilina com psicoterapia interpessoal, em comparação com o tratamento nortriptilina com sessões clínicas ( $p < 0,001$ ); placebo com psicoterapia interpessoal ( $p = 0,03$ ); e placebo com sessões clínicas ( $p$ -value não foi reportado). Deste modo, a taxa de recorrência obtida entre o tratamento ativo *versus* placebo foi de 32% (17/53) no grupo da nortriptilina e de aproximadamente 78% (42/54) no grupo placebo (20% (5/25) no grupo da nortriptilina com psicoterapia interpessoal; 43% (12/28) no grupo da nortriptilina com sessões clínicas; 64% (16/25) no grupo do placebo com psicoterapia interpessoal; e 89,7% (26/29) no grupo do placebo com sessões clínicas).

Por este motivo, os autores do estudo concluíram que na população idosa com perturbação depressiva major o tratamento combinado entre a nortriptilina com psicoterapia interpessoal é o mais eficaz clinicamente, bem como reporta melhores resultados do que cada uma das intervenções (psicofarmacológica e psicoterapêutica) aplicadas individualmente.

#### 2) Kocsis *et al.* (2002)

O estudo teve como objetivo a análise do efeito do tratamento a longo prazo em diferentes domínios psicossociais de pacientes com diagnósticos crónicos de depressão (episódio depressivo major, crónico; perturbação distímica; e “depressão dupla”). A metodologia do estudo completou um total de 18 meses, admitindo apenas sujeitos com respostas clínicas de remissão total durante a fase aguda do tratamento. Posteriormente, os

participantes foram alocados a uma das seguintes opções de tratamento: sertralina *versus* placebo.

Os autores utilizaram três escalas de avaliação: o *Social Adjustment Scale-Self report* (SAS-SR); o *36-Item medical outcomes study short-form health survey* (SF-36); e o *Longitudinal Interval Follow-up Evaluation* (LIFE), que permitiram comparar os resultados registrados entre os dois tratamentos, bem como os resultados obtidos nos diferentes momentos de aplicação (no início e no fim do estudo).

Assim, os resultados médios obtidos na escala SAS-SR no grupo da sertralina foi de  $\bar{x}=1.75$  (DP=0.38) no início do estudo e de  $\bar{x}=1.87$  (DP=0.52) no fim do estudo; no grupo placebo foi de  $\bar{x}=1.87$  (DP=0.52) no início do estudo e de  $\bar{x}=2.16$  (DP=0.59) no fim do estudo ( $p \leq 0,02$ , relativo às diferenças entre sertralina e placebo).

Por outro lado, a média na escala SF-36 na subescala “função social” no grupo da sertralina foi de  $\bar{x}=90.8$  (DP=12.9) no início do estudo e de  $\bar{x}=80.6$  (DP=22.0) no fim do estudo; já no grupo placebo foi de  $\bar{x}=88.8$  (DP=17.0) no início do estudo e de  $\bar{x}=69.8$  (DP=28.1) no fim do estudo ( $p \leq 0,02$ , relativo às diferenças entre sertralina e placebo). Na subescala “papel das limitações emocionais” no grupo da sertralina a média foi de  $\bar{x}=79.5$  (DP=34.2) no início do estudo e de  $\bar{x}=65.7$  (DP=41.8) no fim do estudo; já no grupo placebo foi de  $\bar{x}=80.1$  (DP=32.7) no início do estudo e de  $\bar{x}=45.0$  (DP=44.1) no fim do estudo ( $p \leq 0,005$ , relativo às diferenças entre sertralina e placebo). Quanto, à subescala “papel das limitações físicas” a média no grupo da sertralina foi de  $\bar{x}=81.1$  (DP=32.5) no início do estudo e de  $\bar{x}=74.3$  (DP=36.4) no fim do estudo; no grupo placebo foi de  $\bar{x}=79.8$  (DP=30.8) no início do estudo e de  $\bar{x}=72.2$  (DP=40.4) no fim do estudo ( $p$ -value não foi significativo). Os autores não reportaram os resultados de mais nenhuma subescala, designadamente as referentes à “função física”, à “vitalidade” e à “percepção da saúde global”.

Adicionalmente, na escala LIFE a média encontrada na subescala “avaliação do paciente”, no grupo da sertralina foi de  $\bar{x}=1.95$  (DP=0.77) no início do estudo e de  $\bar{x}=2.27$  (DP=1.23) no fim do estudo; no grupo placebo foi de  $\bar{x}=2.11$  (DP=0.71) no início do estudo e de  $\bar{x}=3.08$  (DP=1.17) no fim do estudo ( $p \leq 0,001$ , relativo às diferenças entre sertralina e placebo); já na subescala “avaliação clínica” no grupo da sertralina foi de  $\bar{x}=1.82$  (DP=0.90) no início do estudo e de  $\bar{x}=2.23$  (DP=1.14) no fim do estudo; no grupo placebo foi de  $\bar{x}=1.94$  (DP=0.87) no início do estudo e de  $\bar{x}=3.00$  (DP=1.11) no fim do

estudo ( $p \leq 0,001$ , relativo às diferenças entre sertralina e placebo); por último, na subescala “satisfação” no grupo da sertralina a média obtida foi de  $\bar{x}=1.93$  (DP=0.73) no início do estudo e de  $\bar{x}=2.24$  (DP=1.08) no fim do estudo; no grupo placebo foi de  $\bar{x}=2.11$  (DP=0.67) no início do estudo e de  $\bar{x}=2.99$  (DP=1.06) no fim do estudo ( $p \leq 0,001$ , relativo às diferenças entre sertralina e placebo).

Os autores concluíram que o tratamento ativo (sertralina) nos diferentes quadros de depressão, a longo prazo, pode resultar num benefício modesto, ou seja, o tratamento com sertralina manifesta uma maior conservação dos diferentes domínios psicológicos e/ou sociais, podendo alcançar aproximadamente dois terços dos pacientes.

### 3) Wilson, Mottram, Ashworth e Abou-Saleh (2003)

O estudo propôs-se examinar a eficácia da sertralina na prevenção de novos episódios de depressão (recorrências), comparando com placebo, na população idosa, durante 2 anos. Somente os sujeitos com respostas clínicas de remissão total ou parcial foram admitidos para o estudo.

Foram atribuídas duas dosagens diferentes de sertralina (50mg e 100mg), existindo assim três grupos de tratamento: sertralina 50mg, sertralina 100mg e placebo.

Os resultados obtidos na taxa de recorrência foram de 52,6% (30/57) no grupo placebo e de 44,6% (25/56) no grupo da sertralina (50mg e 100mg, reportados em conjunto)<sup>12</sup>.

O estudo refere ainda, a ocorrência de três mortes em cada um dos tratamentos (sertralina *versus* placebo) durante o estudo.

Os autores concluíram que não foram capazes de demonstrar qualquer diferença significativa na eficácia profilática da sertralina nas diferentes dosagens (50mg ou 100mg), todavia ambas demonstram características protetoras na prevenção de novos episódios de depressão.

### 4) Gelenberg *et al.* (2003)

Os autores avaliaram durante um ano pacientes com diferentes formas crónicas de depressão, que alcançaram resposta clínica de remissão total ou parcial durante o curso do tratamento da fase aguda e contínua, com nefazodona ou a combinação de nefazodona e

---

<sup>12</sup> Os autores identificam ainda que na 8.<sup>a</sup>, 15.<sup>a</sup>, 30.<sup>a</sup>, 50.<sup>a</sup>, 64.<sup>a</sup> e 72.<sup>a</sup> semana, representam os períodos de tempo com uma maior probabilidade de os participantes manifestarem novos episódios de depressão.

psicoterapia cognitiva-comportamental. Na fase de manutenção os participantes foram alocados a um dos tratamentos: nefazodona *versus* placebo. O objetivo do estudo foi analisar os níveis de prevenção de novos episódios de depressão em cada um dos tratamentos.

Os autores reportam que ao fim de um ano de tratamento o único período do estudo que apresentou valores na taxa de recorrência com diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento foi nas últimas observações do estudo, obtendo uma taxa de recorrência de 30,3% no grupo da nefazodona e de 47,5% no grupo placebo.

Relativamente, aos efeitos secundários manifestados, apenas o sintoma de sonolência apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento ( $p=0,03$ ) com uma prevalência de 15,4% no grupo da nefazodona e de 4,6% no grupo placebo.

A partir destes resultados, os autores concluíram que a monoterapia com nefazodona apresenta indicadores de prevenção de novos episódios de depressão e, por isso, pode ser usado durante a fase de manutenção do tratamento da depressão crónica, com boa tolerância e com efeitos preventivos similares aos obtidos pelo tratamento combinado de nefazodona e a psicoterapia cognitiva-comportamental.

##### 5) Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton e Boyer (2004)

Este estudo pretendeu avaliar a eficácia e a segurança do tratamento antidepressivo com sertralina, comparando com placebo em pacientes com perturbação depressiva major, recorrente. A amostra inclui sujeitos a partir dos 18 anos.

O estudo decorreu num total de 20 meses, tendo sido subdividido em duas fases: nos primeiros quatro meses, os participantes foram tratados com outro antidepressivo que não a sertralina; nos dois meses seguintes (designada por fase 1), os participantes foram tratados com placebo, com o objetivo de verificar quantos participantes mantinham o estado de remissão total de sintomatologia depressiva, avançando somente as respostas clínicas positivas; e nos 18 meses seguintes (designado por fase 2) procedeu-se o estudo, tendo alocado os participantes a três opções de tratamento: sertralina 50mg; sertralina 100mg; e placebo.

Relativamente à eficácia profilática do tratamento, a taxa de recorrência obtida foi de 16,8% no grupo da sertralina 50mg; de 17% no grupo da sertralina 100mg; e de 33,3% no grupo placebo.

Quanto ao período de tempo necessário para um novo episódio de depressão, os resultados mostram diferenças significativas entre os três grupos de tratamento: placebo *versus* a combinação do tratamento ativo (sertralina de 50mg e 100mg) (log-rank test=10,6,  $p=0,001$ ); placebo *versus* sertralina 50mg, (log-rank test=7,9,  $p=0,005$ ); e placebo *versus* sertralina 100mg (log-rank test=6,2,  $p<0,02$ ). Por outro lado, a comparação entre as duas dosagens de sertralina (50mg *versus* 100mg), não apresentou diferenças estatisticamente significativas (log-rank test=0,04,  $p=0,84$ ).

Também relativamente à segurança não se encontraram diferenças significativas entre os três grupos de tratamento. No âmbito geral, os efeitos adversos manifestados foram de natureza ligeira a moderada em todos os grupos de tratamento. A proporção de pacientes que manifestou eventos adversos foi de 76% no grupo da sertralina 50mg, de 80% no grupo da sertralina 100mg, e de 71% no grupo placebo. Os efeitos secundários mais frequentes nos três grupos de tratamento foram: a ansiedade (23,5% no grupo da sertralina 50mg; 18,4% no grupo da sertralina 100mg; e 15,5% no grupo placebo); gripe (15,3% no grupo da sertralina 50mg; 18,4% no grupo da sertralina 100mg; e de 9,7% no grupo placebo); e a insónia (12,2% no grupo da sertralina 50mg; 11,2% no grupo da sertralina 100mg; e de 12,6% no grupo placebo). Adicionalmente, também foram observadas taxas altas de efeitos adversos na manifestação de enxaquecas (11,2%) e faringites (10,2%) no grupo da sertralina 50mg; náuseas e astenias, ambas com 10,2% no grupo com sertralina 100mg; e faringites e enxaquecas, ambos com 7,8% no grupo placebo.

Em suma, os autores concluem que o tratamento com sertralina mostra eficácia profilática no tratamento de pacientes de alto risco, que tiveram pelo menos três episódios de depressão nos últimos quatro anos, reduzindo o risco relativo de recorrência após o tratamento para aproximadamente metade do observado no grupo placebo. Observam também, a não existência de diferenças estatisticamente significativas na prevenção de recorrências entre os dois grupos de tratamento ativo (sertralina 50mg e sertralina 100mg), sugerindo que a dose de 50mg mostra ser suficiente na prevenção de recorrências.

6) Hollon *et al.* (2005)

O estudo avalia, durante 1 ano, os efeitos de prevenção de episódios de recaída em pacientes com depressão moderada a severa, tratados em regime de ambulatório. Os tratamentos em estudo foram a terapia cognitiva, o tratamento psicofarmacológico com diferentes antidepressivos ou placebo.

A amostra é composta por pacientes que receberam terapia cognitiva ao longo de todo o estudo (sem medicação) e participantes que receberam tratamento antidepressivo durante as primeiras 16 semanas, sendo posteriormente alocados, caso tivessem obtido resposta clínica, a dois grupos de tratamento: antidepressivo ou placebo.

O tratamento que indicou melhor capacidade de prevenção de recaídas foi a terapia cognitiva sem medicação (37,3%), seguido do tratamento psicofarmacológico (26,9%) e por último o tratamento com placebo (16,4%) ( $p=0,02$ ).

Em suma, os autores referem que a terapia cognitiva apresenta efeitos mais duradouros do que o tratamento antidepressivo, na prevenção de episódios de recaída na depressão. Deste modo, os autores concluem que existem duas formas de prevenir com sucesso episódios de recaída, através da continuação do tratamento antidepressivo ou incluir terapia cognitiva na fase aguda do tratamento.

7) Kornstein, Bose, Li, Saikali e Gandhi (2006)

Este estudo examinou a eficácia do tratamento de manutenção com escitalopram na prevenção de novos episódios de depressão.

A amostra inclui indivíduos dos 18 anos aos 81 anos, que apresentam o diagnóstico de episódio depressivo major recorrente, acompanhados em regime de ambulatório, que previamente responderam ao tratamento agudo com outro ISRS, sendo admitidos no estudo os participantes que alcançaram níveis significativos de remissão da sintomatologia depressiva.

O desenho do estudo envolveu a comparação entre o tratamento escitalopram *versus* placebo, durante o período de 1 ano.

Entre os dois tratamentos, o escitalopram apresentou maior capacidade de prevenção de recorrência, obtendo uma taxa de recorrência cumulativa de 27% contra 65% do placebo ( $p < 0,001$ ).

Relativamente à segurança do tratamento registaram-se casos de eventos adversos com proporções superiores a 10% em ambos os grupos de tratamento. Assim, os sintomas

mais frequentes e com diferenças significativas entre os dois tratamentos foram: tonturas (3% no grupo do escitalopram e 20% no grupo placebo) ( $p=0,002$ ); e gripes (16% no grupo do escitalopram e 2% no grupo placebo) ( $p=0,003$ ). Adicionalmente, referem também a ocorrência de uma tentativa de suicídio no grupo placebo e um caso de hipotensão, e outro de problemas na bexiga e prolapso uterovaginal no grupo do escitalopram.

Face a estes resultados, os autores do estudo concluem que o tratamento de manutenção com escitalopram efetivamente reduz o risco de recorrências, referindo que o escitalopram é um antidepressivo seguro e bem tolerado por pacientes diagnosticados com perturbação depressiva major, recorrente.

#### 8) Reynolds III *et al.* (2006)

Os autores propuseram-se avaliar a eficácia a longo prazo do tratamento antidepressivo (paroxetina) na prevenção de recorrências, na população idosa com perturbação depressiva major, em regime de ambulatório.

A metodologia incluiu quatro tipos de tratamento (paroxetina com psicoterapia interpessoal; paroxetina com sessões clínicas; placebo com psicoterapia interpessoal; e placebo com sessões clínicas), com duração de 2 anos. Somente os sujeitos com respostas clínicas de remissão total ou parcial foram admitidos no estudo.

Dos quatro tipos de tratamento em estudo, os pacientes incluídos nos grupos de tratamento antidepressivo obtiveram taxas de recorrência inferiores aos pacientes que receberam placebo: 35% no grupo da paroxetina com psicoterapia interpessoal; 37% no grupo da paroxetina com sessões clínicas; 68% no grupo do placebo com psicoterapia interpessoal e 58% no grupo placebo com sessões clínicas ( $p=0,02$ ).

Através destes resultados, os autores do estudo concluíram que é recomendado o tratamento antidepressivo (paroxetina) na população idosa, manifestando eficácia na prevenção da recorrência de episódios depressivos. Por outro lado, o estudo permitiu concluir também que a intervenção de psicoterapia interpessoal não apresenta benefícios profiláticos na prevenção de recorrências, principalmente nos pacientes acima dos 70 anos e em casos da ocorrência do primeiro episódio depressivo major.

#### 9) Dombrovski *et al.* (2007)

O estudo analisou os efeitos a longo prazo do tratamento antidepressivo (paroxetina), comparando com o tratamento placebo na qualidade de vida da população idosa.

O *design* do estudo incluiu quatro grupos de tratamento (paroxetina com psicoterapia interpessoal; paroxetina com sessões clínicas; placebo com psicoterapia interpessoal; e placebo com sessões clínicas) durante 1 ano. Somente os sujeitos com respostas clínicas de remissão total ou parcial foram admitidos no estudo.

O tratamento com paroxetina apresentou resultados de benefício significativo em todas as dimensões do *Quality of well-being scale* (QWB) e no *36-Item medical outcomes study short-form health survey* (SF-36), exceto no domínio físico. Por outro lado, o tratamento com placebo apresentou resultados superiores à paroxetina, existindo uma melhor percepção da saúde global, da vitalidade (menor sensação de fadiga) e menos limitações físicas; contudo, estes dados não apresentaram significância estatística ( $F[1,111]=0,15, p=0,70$ ;  $F[1,111]=2,32, p=0,13$ ;  $F[1,111]=0,12, p=0,73$ , respetivamente). O tratamento com paroxetina manifestou maior impacto terapêutico ao nível dos problemas emocionais ( $F[1,111]=7,59, p=0,007$ ) e na função social ( $F[1,111]=6,04, p=0,02$ ).

Os autores concluíram que o tratamento antidepressivo (paroxetina) preserva a qualidade de vida dos idosos com perturbação depressiva major, em comparação com o tratamento placebo<sup>13</sup>. Com efeito, o declínio observado nas diferentes dimensões da vida do idoso (e.g. cognitivo, emocional, físico e social) ocorre num ritmo mais lento, quando tratado com paroxetina<sup>14</sup>.

#### 10) Licht (2013)

Este estudo procurou avaliar o potencial preventivo de dois tratamentos ativos (citalopram e clomipramina) comparados com placebo na população com diagnóstico de perturbação depressiva major entre os 18 anos e os 70 anos em regime de ambulatório, durante 2 anos.

---

<sup>13</sup> Os participantes que registaram níveis mais baixos de qualidade de vida na escala QWB e na escala SF-36 foram os que manifestaram maior incidência de recorrências ( $p<0,01$ ).

<sup>14</sup> Os autores referem também que a psicoterapia interpessoal não apresenta benefícios profiláticos na prevenção da recorrência nos idosos, no entanto verifica-se que a psicoterapia mostra maior impacto terapêutico entre os idosos mais jovens (média de 67 anos) e nos pacientes com poucas complicações clínicas.

Existiram duas fases de seleção de participantes: na fase 1 os participantes foram tratados com citalopram ou clomipramina durante 6 a 15 meses, tendo posteriormente descontinuado a medicação, durante um mês, entrando num período de observação e preparação para a fase 2 (o participante deveria manter a resposta clínica durante um período de 3 meses consecutivos para poder permanecer no estudo); na fase 2 os participantes foram alocados para uma de três possibilidades de tratamento: citalopram, clomipramina ou placebo.

A taxa de recorrência obtida foi de 46% do conjunto dos três tratamentos, não se conhecendo os resultados individuais, respetivos a cada tratamento. Relativamente à segurança dos tratamentos, sabe-se apenas que aproximadamente 20% da amostra manifestou efeitos adversos (15,8% no grupo do citalopram; 27,3% no grupo da clomipramina; e 16,7% no grupo do placebo), não tendo sido reportado qual a sintomatologia manifestada.

O autor conclui que devido à limitação do tamanho da amostra, não foi possível obter resultados claros relativos à eficácia dos antidepressivos em estudo, no tratamento de pacientes com depressão.

### **3.4. RESULTADOS AVALIADOS NOS ESTUDOS**

#### **3.4.1. MORTE (suicídio ou causas naturais)**

Em quatro estudos não há referência a qualquer caso de morte durante a realização do estudo (Gelenberg *et al.*, 2003; Hollon *et al.*, 2005; Kocsis *et al.*, 2002; Licht, 2013). Por outro lado, dois estudos referem a ocorrência de duas mortes durante as fases iniciais do tratamento (fase aguda e fase contínua) por doença cardíaca preexistente e não relacionada com a administração de antidepressivos (Dombrovski *et al.*, 2007; Reynolds III *et al.*, 2006). Um estudo refere ocorrência de uma tentativa de suicídio no grupo placebo (Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006), enquanto dois estudos referem casos de suicídio, num estudo o suicídio ocorre por descontinuação voluntária do tratamento com sertralina (Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004) e no outro estudo desconhece-se o grupo a que o participante pertencia (nortriptilina ou placebo) (Reynolds III *et al.*, 1999). Apenas dois estudos referem casos de morte devido à administração do antidepressivo: uma morte durante a fase aguda por administração de nortriptilina (Reynolds III *et al.*, 1999), sete durante a fase contínua do tratamento com sertralina e ainda no mesmo estudo, seis mortes durante o tratamento de manutenção (três

casos no tratamento sertralina *versus* três casos no tratamento placebo) (Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003).

### 3.4.2. ESTADO GLOBAL

#### 3.4.2.1. TAXA DE RECAÍDA/RECORRÊNCIA

Reynolds III *et al.* (1999) reportam que o tratamento ativo (nortriptilina) apresenta maior eficácia significativa do que o tratamento com placebo na prevenção de novos episódios de depressão (log rank=34,31;  $p<0,001$ ). Também através de análises emparelhadas os autores observaram que o tratamento ativo com nortriptilina (juntamente com psicoterapia interpessoal) foi o tratamento que revelou melhores resultados na prevenção de recorrências, em comparação com a combinação ativa nortriptilina (com sessões clínicas) ( $p<0,001$ ) e o tratamento combinado entre placebo (com psicoterapia interpessoal) ( $p=0,03$ ). Paralelamente, o tratamento placebo (com psicoterapia interpessoal) e o tratamento nortriptilina (com sessões clínicas) não mostraram diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,16$ ). Assim, a taxa de recorrência obtida por grupo de tratamento foi de 32% (17/53) no grupo da nortriptilina e de aproximadamente 78% (42/54) no grupo placebo (20% (5/25) no grupo da nortriptilina com psicoterapia interpessoal; 43% (12/28) no grupo da nortriptilina com sessões clínicas; 64% (16/25) no grupo do placebo com psicoterapia interpessoal; e 89,7% (26/29) no grupo do placebo com sessões clínicas).

Por outro lado, no estudo de Wilson, Mottram, Ashworth e Abou-Saleh (2003) não foram encontradas diferenças significativas entre os tratamentos com sertralina ou com placebo na prevenção de recorrências (log-rank test=1,55,  $p=0,21$ ). A taxa de recorrência obtida por cada grupo de tratamento foi de 44,6% (25/56) no grupo da sertralina e de 52,6% (30/57) no grupo placebo<sup>15</sup>.

Similarmente, no estudo de Gelenberg *et al.* (2003), os autores indicam que a comparação entre os dois tratamentos (nefazodona e placebo) não apresentou diferenças significativas na prevenção de novos episódios depressivos major (Zscore=1,6,  $p=0,11$ ). Contudo, os autores encontraram diferenças estatisticamente significativas analisando as últimas observações do estudo, sendo este o único período da investigação que apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os dois tratamentos na probabilidade de

---

<sup>15</sup> Os autores referem também, um aumento da probabilidade de manifestação de recorrência com o aumento da idade: [HR]= 1,30 (95% IC:1,04-1,61).

manifestar um novo episódio depressivo major ( $Z_{score}=2,0$ ,  $p=0,043$ ). Deste modo, através dos resultados obtidos nas últimas observações do estudo, os autores referem que ao fim de 1 ano de tratamento a taxa de recorrência foi de 30,3% no grupo da nefazodona e 47,5% no grupo placebo. Por outro lado, calculando as proporções de recorrências de ambos os grupos, relativos a todo o estudo, obtém-se 25% (19/76) no grupo da nefazodona e 34,5% (29/84) no grupo placebo. Para efeitos de homogeneidade da informação entre todos os estudos, na atual revisão utilizaremos os resultados referentes a todo o estudo (taxa de recorrência 25% no grupo da nefazodona e 34,5% no grupo placebo).

Já no estudo de Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton e Boyer (2004), os autores referem que a taxa de recorrência no grupo placebo foi sempre superior ao dos tratamentos ativos, obtendo uma taxa de recorrência de 33,3% (33/99) no grupo placebo contra os 16,8% (16/95) no grupo da sertralina 50mg e os 17% (16/94) no grupo da sertralina 100mg. Ainda no mesmo estudo, os autores referem que o período de tempo necessário para os participantes manifestarem um novo episódio de depressão também apresentou diferenças significativas na comparação entre os três tratamentos: placebo *versus* a combinação do tratamento ativo (sertralina de 50mg e 100mg) (log-rank test=10,6,  $p=0,001$ ); placebo *versus* sertralina 50mg, (log-rank test=7,9,  $p=0,005$ ); e placebo *versus* sertralina 100mg (log-rank test=6,2,  $p<0,02$ ). Por outro lado, na comparação entre as duas dosagens de sertralina (50mg *versus* 100mg), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois tratamentos (log-rank test=0,04,  $p=0,84$ ).

Hollon *et al.* (2005) é o único estudo que reporta resultados relativos à taxa de recaída. Deste modo, os autores referem que a exposição à terapia cognitiva foi o tratamento que manifestou maior eficácia na redução do risco de recaída, quando comparados com o grupo placebo ( $\chi^2=8,53$ ,  $p=0,004$ ). Quanto à comparação entre os antidepressivos (diferentes antidepressivos foram utilizados) *versus* placebo, os antidepressivos não apresentaram superioridade significativa na capacidade de prevenirem a manifestação de novas recaídas ( $\chi^2=3,14$ ,  $p=0,08$ ). A mesma situação se verificou entre a comparação de antidepressivos *versus* terapia cognitiva ( $\chi^2=1,62$ ,  $p=0,20$ ). Adicionalmente, os autores referem que o risco de recaída é menor no tratamento com terapia cognitiva (terapia cognitiva *versus* placebo) obtendo um risco de [HR]=0,30, o que significa que a terapia cognitiva consegue reduzir o risco de recaída em cerca de 70%. Já, os tratamentos com antidepressivos (antidepressivo *versus* placebo) mostram uma capacidade de prevenção na ordem dos 50%, [HR] =0,50.

A taxa de recaída obtida neste estudo foi de 30,8% no tratamento com terapia cognitiva, de 47,2% no tratamento com antidepressivos e de 76,2% no tratamento com placebo.

Relativamente, ao estudo de Kornstein, Bose, Li, Saikali e Gandhi (2006) o risco de recorrência é menor nos pacientes tratados com escitalopram do que nos pacientes tratados com placebo, tendo obtido as seguintes taxas cumulativas de recorrência: 27% no grupo do escitalopram e 65% no grupo do placebo. Contudo, estes resultados não coincidem com o cálculo da proporção de recorrências obtidas no final do estudo citadas pelos autores, registrando 17,8% (13/73) no grupo do escitalopram e de 36,9% (24/65) no grupo placebo. Assim, e à semelhança do critério utilizado no estudo de Gelenberg *et al.* (2003), na atual revisão será utilizada a taxa de recorrência de 17,8% no grupo da escitalopram e 36,9% no grupo placebo.

Paralelamente, os autores referem também que o tempo necessário para um paciente manifestar um novo episódio depressivo foi em média de 252 dias (DP=134 dias) no tratamento ativo com escitalopram e de 130 dias (DP=135 dias) no tratamento placebo. Os autores referem ainda que nos primeiros 58 dias de tratamento com placebo o risco de recorrência é de 74% [HR]=0,26, (95% IC:[0,13-0,52],  $p<0,001$ ).

Também no estudo de Reynolds III *et al.* (2006) foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os quatro grupos de tratamento, obtendo as seguintes taxas de recorrência: 31,7% (20/63) no grupo da paroxetina e de 58,5% (31/53) no grupo placebo (por grupo de tratamento foi de 35% (12/35) no grupo da paroxetina com psicoterapia interpessoal, 37% (8/28) no grupo da paroxetina com sessões clínicas, 68% (21/35) no grupo do placebo com psicoterapia interpessoal e de 58% (10/18) no grupo do placebo com sessões clínicas). Juntamente a estes dados, os autores referem também que a taxa de recorrência entre os pacientes que necessitaram de aumentar a dose de antidepressivo (74% da amostra) foi superior à dos pacientes que mantiveram a dose (29%) ( $p<0,001$ ).

Acresce, através de análises emparelhadas entre os quatro tratamentos, que o grupo terapêutico com menor número de recorrências foi a combinação entre paroxetina com psicoterapia interpessoal, obtendo uma diferença significativa quando comparada com o tratamento placebo com psicoterapia interpessoal ( $p=0,03$ ) e o tratamento placebo com sessões clínicas ( $p=0,05$ ). Similarmente, também a combinação entre paroxetina com sessões clínicas apresentou resultados mais eficazes do que o tratamento placebo com

psicoterapia interpessoal ( $p=0,03$ ) e o tratamento placebo com sessões clínicas ( $p=0,06$ ). Ademais, os pacientes alocados ao grupo placebo obtiveram um risco relativo (RR) de recorrência superior a qualquer tratamento ativo (paroxetina): [RR]=2,4 (95% IC:[1,4-4,2],  $\chi^2=9,77$ ,  $p=0,02$ ). Por outras palavras, os pacientes tratados com placebo apresentaram o dobro da probabilidade de recorrência face aos pacientes tratados com paroxetina<sup>16</sup>.

Por último, no estudo de Licht (2013), o autor não reporta os dados relativos à taxa de recorrência por grupo de tratamento, mas somente o total de recorrências obtidas no conjunto dos três grupos. Deste modo, o autor refere que cerca de 46% (27/59) da amostra manifestou um novo episódio depressivo major, tendo a maior parte destes se manifestado nos primeiros 6 meses do estudo.

Em suma, e através do quadro 2, observa-se que em todos os estudos o tratamento com antidepressivos apresenta efetivamente um índice inferior de recaídas/recorrência face ao tratamento placebo, alcançando uma taxa média de recorrência aproximadamente de 30% no tratamento com antidepressivos e de 53% no grupo placebo. Calculando a diferença entre as taxas de recaída/recorrência obtidas por ambos os tratamentos (antidepressivo *versus* placebo), verifica-se uma taxa média próxima dos 23% (variando entre os 8% e os 46%).

---

<sup>16</sup> Não houve diferenças significativas entre as taxas de recorrência dos pacientes com um episódio depressivo major ou com múltiplos episódios ( $p=0,22$ ); a taxa de recorrência registada nos pacientes com um episódio foi de 27% no grupo da paroxetina e de 56% no grupo placebo (ambos com ou sem psicoterapia interpessoal) e nos episódios múltiplos foi de 38% no grupo da paroxetina e de 62% no grupo placebo (ambos com ou sem psicoterapia interpessoal).

**Quadro 2** – Sumário da taxa de recaída/recorrência dos estudos incluídos

Estudo	Número de sujeitos (N)	Antidepressivo (%)	Placebo (%)	Outro tratamento ativo (%)	Diferença entre grupos (ADM vs PBO) (%)
Reynolds III <i>et al.</i> (1999)	ADM = 53 PBO= 54 Total= 107	32	77,7	—	45,7
Kocsis <i>et al.</i> (2002)	ADM= 77 PBO= 84 Total = 161	n.r.	n.r.	—	—
Wilson <i>et al.</i> (2003)	ADM = 56 PBO= 57 Total=113	44,6	52,6	—	8
Gelenberg <i>et al.</i> (2003)	ADM=76 PBO=84 Total=160	25*	34,5*	—	9,5
Lépine <i>et al.</i> (2004)	ADM = 189 PBO=99 Total=288	16,9	33,3	—	16,4
Hollon <i>et al.</i> (2005)	TC=35 ADM=34 PBO=35 Total=104	47,2	76,2	30,8	29
Kornstein <i>et al.</i> (2006)	ADM = 73 PBO=66 Total=139	17,8*	36,9*	—	19,1
Reynolds III <i>et al.</i> (2006)	ADM=63 PBO=53 Total=116	31,7	58,4	—	26,7
Dombrovski <i>et al.</i> (2007)**	ADM=63 PBO=53 Total=116	26,9	52,8	—	25,9
Licht (2013)	ADM =41 PBO=18 Total=59	46%***		—	—
<b>Total (<math>\bar{x}</math>)</b>		~30% (242,1/8=30,2)	~53% (422,4/8=52,8)	—	~23% (180,3/8=22,5)

**Legenda:** ADM Antidepressivo

TC Terapia Cognitiva

PBO Placebo

n.r. Não reportado

\* Dado calculado através dos dados disponibilizados no estudo, mas diferente do utilizado nas análises pelos autores

\*\* Dado reportado mas não foi analisado no estudo

\*\*\*Dado reportado em conjunto (não incluído nos cálculos médios)

### 3.4.2.2. TAXA DE ABANDONO

No estudo de Reynolds III *et al.* (1999) observa-se que no conjunto de ambos os tratamentos ativos com nortriptilina (com psicoterapia interpessoal ou sessões clínicas) cerca de 13,2% (7/53) dos pacientes abandonaram o tratamento, enquanto nos grupos de controlo com placebo (com psicoterapia interpessoal ou sessões clínicas) a proporção de abandono ao tratamento foi de 7,4% (4/54), durante os 3 anos. Os motivos da descontinuação do tratamento foram designadamente o aparecimento de problemas clínicos, não especificados, apenas no grupo da nortriptilina representando 11,3% (6/53) da amostra; e os participantes recusarem permanecer no estudo (1,9% (1/53) no grupo da nortriptilina *versus* 7,4% (4/54) no grupo placebo).

No estudo de Kocsis *et al.* (2002) sabe-se que durante as 76 semanas de tratamento aproximadamente 55% (42/77) abandonou o tratamento com sertralina e 71,4% (60/84) no tratamento com placebo. Os motivos da descontinuação do tratamento foram: resposta insuficiente (14,9% (11/77) no grupo da sertralina *versus* 40,5% (34/84) no grupo do placebo); efeitos secundários ou interrupção por problemas clínicos (10,4% (8/77) no grupo da sertralina *versus* 3,6% (3/84) no grupo do placebo); e violações do protocolo ou perda de contacto com os participantes (29,9% (23/77) no grupo da sertralina *versus* 27,4% (23/84) no grupo do placebo).

Já no estudo de Wilson, Mottram, Ashworth e Abou-Saleh (2003) verifica-se que a taxa de abandono durante os dois anos de tratamento ativo (sertralina) foi de 25% (14/56) e no tratamento placebo de 22,8% (13/57). Os motivos da descontinuação do tratamento foram: efeitos secundários (3,6% (2/56) no grupo da sertralina *versus* 3,5% (2/57) no grupo placebo); o paciente retira o consentimento informado (7,1% (4/56) no grupo da sertralina *versus* 1,6% (1/57) no grupo placebo); violações ao protocolo (9% (5/56) no grupo da sertralina *versus* 10,5% (6/57) no grupo placebo); reação à sertralina (1,8% (1/57) no grupo do placebo); e morte (5,4% (3/56) no grupo da sertralina *versus* 5,3% (3/57) no grupo placebo).

No estudo de Gelenberg *et al.* (2003) observaram que durante 1 ano, a taxa de abandono no tratamento com nefazodona foi de 13,2% (10/76) e no tratamento placebo de 27,4% (23/84). Os motivos para descontinuar o tratamento foram: por efeitos secundários (4% (3/76) no grupo da nefazodona *versus* 1,2% (1/84) no grupo placebo); o participante retira o consentimento informado (2,6% (2/76) no grupo da nefazodona *versus* 19% (16/84) no grupo placebo); perda de contacto com o participante (1,3% (1/76) no grupo da

nefazodona *versus* 1,2% (1/84) no grupo placebo); violação do protocolo (apenas no grupo placebo, correspondendo a 1,2% (1/84)); erro de inscrição (apenas no grupo da nefazodona, correspondendo a 1,3% (1/76)); e ainda, por outras razões (4% (4/76) no grupo da nefazodona *versus* 4,8% (5/84) no grupo placebo). Adicionalmente, os autores referem que a descontinuação do tratamento por outras razões que não por recorrência mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento, tendo os participantes do grupo placebo abandonado o tratamento mais precocemente do que os participantes tratados com nefazodona [HR]=2,43 ( $p=0,011$ ). Dito de outro modo, os participantes tratados com placebo apresentaram uma probabilidade de interromper o tratamento duas vezes superior aos participantes tratados com nefazodona.

No estudo de Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton e Boyer (2004) verifica-se que durante as 58 semanas de tratamento a taxa de abandono foi de 22,1% (21/95) no grupo da sertralina 50mg; de 22,3% (21/94) no grupo da sertralina 100mg; e de 16,1% (16/99) no grupo do placebo. Os motivos da descontinuação do tratamento foram: decisão do participante (10,5% (10/95) no grupo da sertralina 50mg *versus* 4,3% (4/94) no grupo sertralina 100mg *versus* 11,1% (11/99) no grupo placebo); eventos adversos (8,5% (8/95) no grupo da sertralina 50mg *versus* 14,9% (14/94) no grupo da sertralina 100mg *versus* 2% (2/99) no grupo do placebo); perda de contacto com o participante (1,1% (1/95) no grupo da sertralina 50mg *versus* 2,1% (2/94) no grupo da sertralina 100mg *versus* 1% (1/99) no grupo do placebo); e ainda, por outras razões (2,1% (2/95) no grupo da sertralina 50mg *versus* 1,1% (1/94) no grupo da sertralina 100mg *versus* 2% (2/99) no grupo do placebo).

No estudo de Hollon *et al.* (2005) verifica-se que durante 1 ano de tratamento, cerca de 14,7% (5/34) abandonou o tratamento com antidepressivos (diferentes foram utilizados), 22,9% (8/35) abandonou o tratamento com placebo e apenas 5% (3/60) abandonou o tratamento com terapia cognitiva. Em nenhum tratamento foi especificado os motivos da descontinuação.

Quanto ao estudo de Kornstein, Bose, Li, Saikali e Gandhi (2006) sabe-se que durante 1 ano de tratamento cerca de 31,5% (23/73) abandonou o tratamento ativo com escitalopram e 46,2% (30/65) abandonou o tratamento com placebo. Os motivos da descontinuação foram: por efeitos adversos (4,1% (3/73) no grupo do escitalopram *versus* 9% (6/65) no grupo placebo); resposta insuficiente (5,5% (4/73) no grupo do escitalopram *versus* 12% (8/65) no grupo placebo); e outras razões (21,9% (16/73) no grupo do escitalopram *versus* 24,6% (16/65) no grupo placebo).

Já no estudo de Reynolds III *et al.* (2006) observa-se que a taxa de abandono durante os 2 anos de tratamento foi de 25,4% (16/63) no tratamento ativo com paroxetina e 19% (10/53) no tratamento de controlo com placebo. Os motivos da descontinuação do tratamento foram: efeitos secundários (detetados apenas no tratamento ativo, 14,3% (4/28) no grupo da paroxetina com psicoterapia interpessoal *versus* 5,7% (2/35) no grupo da paroxetina com sessões clínicas); o participante retira o consentimento informado (7,1% (2/28) no grupo da paroxetina com psicoterapia interpessoal *versus* 5,7% (2/35) no grupo da paroxetina com sessões clínicas *versus* 17,1% (6/35) no grupo placebo com psicoterapia interpessoal *versus* 16,7% (3/18) no grupo placebo com sessões clínicas); falta de adesão ao tratamento (detetados apenas no tratamento ativo, 3,6% (1/28) no grupo da paroxetina com psicoterapia interpessoal *versus* 2,9% (1/35) no grupo da paroxetina com sessões clínicas); e ainda, por outras razões (7,1% (2/28) no grupo da paroxetina com psicoterapia interpessoal *versus* 5,7% (2/35) no grupo da paroxetina com sessões clínicas *versus* 2,9% (1/35) no grupo placebo com psicoterapia interpessoal).

Paralelamente, no estudo de Dombrovski *et al.* (2007) observa-se que a taxa de abandono durante 1 ano de tratamento foi de aproximadamente 16% (10/63) no tratamento ativo com paroxetina e aproximadamente 13% (7/53) no tratamento placebo. A natureza dos abandonos foi: por efeitos secundários (detetados apenas no tratamento ativo, 3,6% (1/28) no grupo da paroxetina com psicoterapia interpessoal *versus* 5,7% (2/35) no grupo da paroxetina com sessões clínicas); o participante retira o consentimento informado (7,1% (2/28) no grupo da paroxetina com psicoterapia interpessoal *versus* 5,7% (2/35) no grupo da paroxetina com sessões clínicas *versus* 14,9% (5/35) no grupo do placebo com psicoterapia interpessoal *versus* 11,1% (2/18) no grupo do placebo com sessões clínicas); falta de adesão ao tratamento (3,6% (1/28) no grupo da paroxetina com psicoterapia interpessoal *versus* 2,6% (1/35) no grupo da paroxetina com sessões clínicas); e ainda, por outras razões (detetado somente no grupo da paroxetina com psicoterapia interpessoal em 3,6% (1/28)).

Por último, no estudo de Licht (2013) observa-se que durante os 2 anos de tratamento a taxa de abandono ocorreu, para além dos casos de recorrência, somente por manifestação de efeitos adversos (15,8% (3/19) no grupo do citalopram *versus* 27,3% (6/22) no grupo da clomipramina *versus* 16,7% (3/18) no grupo do placebo).

Assim, e através do quadro 3 é possível observar que na generalidade dos dez estudos analisados, o tratamento antidepressivo obteve uma taxa média de abandono ao

tratamento (por outras razões, que não por recorrência) de 24% e o tratamento placebo de 27%. Deste modo, calculando a diferença média entre as taxas de abandono de ambos os grupos de tratamento, o resultado é de aproximadamente 3% (varia entre -16,9% favorecendo o antidepressivo e os 6,5% favorecendo o placebo).

Portanto, a proporção média de participantes que não completaram o estudo, ora por recorrência ora por abandono ao tratamento, como está indicado no quadro 4, foi de aproximadamente 50% no grupo antidepressivo e de aproximadamente 75% no grupo placebo, correspondendo assim a uma diferença média próxima dos 24%.

**Quadro 3** – Sumário da taxa de abandono do tratamento por outras razões, que não por recorrência

Estudo	Número de sujeitos (N)	Antidepressivo (%)	Placebo (%)	Diferença entre grupos (ADM vs PBO) (%)
Reynolds III <i>et al.</i> (1999)	ADM = 53 PBO= 54 Total= 107	13,2	7,4	5,8
Kocsis <i>et al.</i> (2002)	ADM= 77 PBO= 84 Total = 161	54,5	71,4	-16,9
Wilson <i>et al.</i> (2003)	ADM = 56 PBO= 57 Total=113	25	22,8	2,2
Gelenberg <i>et al.</i> (2003)	ADM=76 PBO=84 Total=160	13,1	27,3	-14,2
Lépine <i>et al.</i> (2004)	ADM = 189 PBO=99 Total=288	22,2	16,1	6,1
Hollon <i>et al.</i> (2005)	TC=35 ADM=34 PBO=35 Total=104	14,7	22,8	-8,1
Kornstein <i>et al.</i> (2006)	ADM = 73 PBO=65 Total=139	31,5	46,1	-14,6
Reynolds III <i>et al.</i> (2006)	ADM=63 PBO=53 Total=116	25,3	18,8	6,5
Dombrovski <i>et al.</i> (2007)	ADM=63 PBO=53 Total=116	15,8	13,2	2,6
Licht (2013)	ADM =41 PBO=18 Total=59	20,3*		—
<b>Total (x̄)</b>		~24% (215,3/9=23,9)	~27% (246,2/9=27,3)	- 3,4% (-30,6/9= -3,4)

**Legenda:** ADM Antidepressivo  
**PBO** Placebo  
 \*Reportado em conjunto (não entrou no cálculo).

**Quadro 4** – Sumário da taxa de participantes que não completaram o estudo<sup>17</sup>

Estudo	ADM (antes do estudo) (%)	ADM (%)	PBO (%)	Diferença (ADM vs PBO) (%)	Duração (semanas)	ADM
Reynolds III <i>et al.</i> (1999)	40,6	45,2	85,1	39,9	156	Nortriptilina
Kocsis <i>et al.</i> (2002)	62,2	n.r.	n.r.	—	76	Sertralina
Wilson <i>et al.</i> (2003)	56	69,6	75,4	5,8	104	Sertralina
Gelenberg <i>et al.</i> (2003)	75,8	38,1	61,8	23,7	52	Nefazodona
Lépine <i>et al.</i> (2004)	19,4	39,1	49,4	10,3	58	Sertralina
Hollon <i>et al.</i> (2005)	n.r.	61,9	99	37,1	52	Paroxetina e outros
Kornstein <i>et al.</i> (2006)	45,4	49,3	83	33,7	52	Escitalopram
Reynolds III <i>et al.</i> (2006)	40,5	57	77,2	20,2	104	Paroxetina
Dombrowski <i>et al.</i> (2007)	40,5	42,7	66	23,3	52	Paroxetina
Licht (2013)	66,1	66*		—	104	Citalopram; Clomipramina
<b>Total (x̄)</b>	~50% (446,5/9=49,6)	~50% (402,9/8=50,36)	~75% (596,9/8=74,61)	~24% (194/8=24,25)		

**Legenda:** ADM Antidepressivo

**PBO** Placebo

**n.r.** Não reportado (alguma informação desconhecida)

\*Reportado em conjunto (não entrou no cálculo da média geral de cada tratamento).

<sup>17</sup> Os resultados apresentados na coluna ADM e PBO correspondem ao somatório entre a percentagem de recorrências e a percentagem de abandonos obtidas por cada tratamento.

### 3.4.2.3. QUALIDADE DE VIDA

Dos estudos aqui analisados apenas dois fazem referência a medidas de qualidade de vida: Dombrowski *et al.* (2007) e Kocsis *et al.* (2002).

No estudo de Dombrowski *et al.* (2007) é reportado que o tratamento antidepressivo com paroxetina (com psicoterapia interpessoal) foi o tratamento com maior benefício na qualidade de vida, quando comparado com qualquer tratamento que incluiu placebo ( $F[1,111]=4,36, p=0,04$ ). Para analisar os dados, os autores utilizaram a escala SF-36 que mede seis dimensões, das quais apenas duas mostraram diferenças estatisticamente significativas entre o tratamento com a paroxetina e o tratamento placebo, são elas: a função social ( $F[1,111]=6,04, p=0,02$ ) e o papel relacionado com limitações emocionais ( $F[1,111]=7,59, p=0,007$ ). Por outro lado, na análise de qual o tratamento complementar (psicoterapia interpessoal *versus* sessões clínicas) que produz maior benefício na qualidade de vida do paciente, ambos obtiveram resultados semelhantes tanto na escala QWB como nas seis dimensões da escala SF-36, ou seja, não foram encontradas diferenças significativas entre estes dois tratamentos ( $F<2,43, p>0,12$ )<sup>18</sup>.

Similarmente, no estudo de Kocsis *et al.* (2002) é também reportado que o tratamento ativo (sertralina) manifesta maior benefício clínico do que o tratamento placebo, isto é, o declínio da qualidade de vida nas diferentes dimensões da vida do sujeito é atenuado quando este é tratado com sertralina, resultados verificados quer na escala SAS-SR<sup>19</sup> quer nas escalas SF-36<sup>20</sup> e LIFE<sup>21</sup>.

---

<sup>18</sup> Adicionalmente, verifica-se que os pacientes que manifestaram novas recorrências foram os que manifestaram níveis mais baixos de qualidade de vida nas escalas QWB e SF-36 (subescalas: papel relacionado com limitações físicas; papel relacionado com limitações emocionais; vitalidade; e percepção geral da saúde) ( $t > 2,56, p < 0,01$ ).

<sup>19</sup> A pontuação média no grupo da sertralina no início do estudo foi de  $\bar{x}=1,75$  (DP=0.38) e no fim do estudo de  $\bar{x}=1,87$  (DP=0.52); no grupo placebo no início do estudo foi de  $\bar{x}=1,87$  (DP=0.52) e no fim do estudo de  $\bar{x}=2,16$  (DP=0.59) ( $p \leq 0,02$ ).

<sup>20</sup> Subescala “função social”: sertralina no início do estudo foi de  $\bar{x}=90,8$  (DP=12.9) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=80,6$  (DP=22.0); no placebo no início do estudo foi de  $\bar{x}=88,8$  (DP=17.0) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=69,8$  (DP=28.1) ( $p \leq 0,02$ ). Subescala “papel das limitações emocionais”: sertralina no início do estudo foi de  $\bar{x}=79,5$  (DP=34.2) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=65,7$  (DP=41.8); no placebo no início do estudo foi de  $\bar{x}=80,1$  (DP=32.7) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=45,0$  (DP=44.1) ( $p \leq 0,005$ ). Subescala “papel das limitações físicas”: sertralina no início do estudo foi de  $\bar{x}=81,1$  (DP=32.5) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=74,3$  (DP=36.4); no placebo no início do estudo foi de  $\bar{x}=79,8$  (DP=30.8) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=72,2$  (DP=40.4) ( $p$ -value não foi significativo).

<sup>21</sup> Subescala “avaliação do paciente”: sertralina no início do estudo foi de  $\bar{x}=1,95$  (DP=0.77) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=2,27$  (DP=1.23); no placebo no início do estudo foi de  $\bar{x}=2,11$  (DP=0.71) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=3,08$  (DP=1.17), ( $p \leq 0,001$ ); “avaliação clínica”: sertralina no início do estudo foi de  $\bar{x}=1,82$  (DP=0.90) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=2,23$  (DP=1.14); no placebo no início do estudo foi de  $\bar{x}=1,94$  (DP=0.87) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=3,00$  (DP=1.11), ( $p \leq 0,001$ ). “Satisfação”: sertralina no início do estudo foi de  $\bar{x}=1,93$  (DP=0.73) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=2,24$  (DP=1.08); no placebo no início do estudo foi de  $\bar{x}=2,11$  (DP=0.67) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=2,99$  (DP=1.06), ( $p \leq 0,001$ ).

### 3.4.3. ESTADO MENTAL

Gelenberg *et al.* (2003) indicam que os resultados médios obtidos pelos participantes que manifestaram um nova recorrência na escala HRSD-24 foi de  $\bar{x}=24.3$  (DP=5.5) no grupo da nefazodona e de  $\bar{x}=22.9$  (DP=5.0) no grupo placebo. Já os resultados médios obtidos pelos participantes que completaram o estudo, ou seja, que permaneceram o nível clínico de remissão da sintomatologia depressiva, apresentaram uma pontuação média de  $\bar{x}=4.4$  (DP=3.5) no grupo nefazodona e de  $\bar{x}=5.8$  (DP=4.8) no grupo placebo. Estes resultados indicam que os participantes tratados com nefazodona que manifestaram um novo episódio depressivo major apresentaram um agravamento da sintomatologia depressiva, em comparação com os participantes que tratados com placebo; e por outro lado, os participantes tratados com nefazodona preservaram melhor o estado residual da sintomatologia depressiva do que os participantes tratados com placebo.

Relativamente, ao estudo de Kornstein, Bose, Li, Saikali e Gandhi (2006) é referido um maior benefício do tratamento ativo (escitalopram) do que no tratamento placebo, através da comparação dos resultados obtidos no início e no fim do estudo em cada uma das diferentes escalas utilizadas (HRSD-24<sup>22</sup>, MADRS<sup>23</sup>, CGI-I<sup>24</sup> e CGI-S<sup>25</sup>). Contudo, note-se que em nenhum dos resultados reportados o *p-value* obteve valor estatisticamente significativo.

### 3.4.4. EFEITOS SECUNDÁRIOS

No estudo de Gelenberg *et al.* (2003) é reportado que 5,3% (4/76) da amostra manifestou efeitos secundários durante o tratamento com nefazodona, enquanto 4,8% (4/84) no grupo placebo. A incidência de efeitos secundários detetados e superiores a mais de 10% dos participantes foram: enxaquecas (41% no grupo da nefazodona *versus* 32,2% no

---

<sup>22</sup> No grupo do escitalopram obteve uma média de  $\bar{x}=5.2$  (DP=4.0) no início do estudo diminuindo para  $\bar{x}=4.7$  (DP=5.9) no fim do estudo; no grupo placebo o resultado inicial do estudo foi de  $\bar{x}=5.2$  (DP=3.8) e de  $\bar{x}=5.0$  (DP=3.6) no final do estudo (*p-value* não foi significativo).

<sup>23</sup> No grupo do escitalopram os resultados obtidos foram de  $\bar{x}=4.7$  (DP=4.0) no início do estudo e de  $\bar{x}=4.6$  (DP=5.8) no fim do estudo; no grupo do placebo a média no início do estudo foi de  $\bar{x}=4.9$  (DP=3.6) e de  $\bar{x}=4.6$  (DP=3.0) no fim do estudo (*p-value* não foi significativo).

<sup>24</sup> No grupo do escitalopram no início do estudo uma média de  $\bar{x}=1.2$  (DP=0.5) e de  $\bar{x}=1.2$  (DP=0.6) no final do estudo; no grupo placebo no início do estudo a média foi de  $\bar{x}=1.2$  (DP=0.4) e de  $\bar{x}=1.1$  (DP=0.3) no fim do estudo (*p-value* não foi significativo).

<sup>25</sup> No grupo do escitalopram uma média de  $\bar{x}=1.5$  (DP=0.6) no início do estudo e de  $\bar{x}=1.5$  (DP=0.9) no fim do estudo; no grupo placebo, no início do estudo o resultado obtido foi de  $\bar{x}=1.6$  (DP=0.7) e no fim do estudo foi de  $\bar{x}=1.5$  (DP=0.3) (*p-value* não foi significativo).

grupo placebo,  $p=0,26$ ); astenia (16,7% no grupo da nefazodona *versus* 12,6% no grupo placebo,  $p=0,51$ ); dor (20,5% no grupo da nefazodona *versus* 16,1% no grupo placebo,  $p=0,55$ ); sintomas de gripe (16,7% no grupo da nefazodona *versus* 12,5% no grupo placebo,  $p=0,51$ ); dispepsia (16,7% no grupo da nefazodona *versus* 11,5% no grupo placebo,  $p=0,37$ ); sonolência (15,4% no grupo da nefazodona *versus* 4,6% no grupo placebo,  $p=0,03$ ); insônia (17,9% no grupo da nefazodona *versus* 19,5% no grupo placebo,  $p=0,84$ ); faringites (15,4% no grupo da nefazodona *versus* 6,9% no grupo placebo,  $p=0,13$ ); e sinusites (10,3% no grupo da nefazodona *versus* 17,2% no grupo placebo,  $p=0,26$ ). Em suma, apenas o sintoma de sonolência apresentou diferenças significativas entre os dois tratamentos, sendo mais frequente no tratamento com nefazodona.

Já no estudo de Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton e Boyer (2004) é reportado que a maioria dos eventos adversos que ocorreram foram de cariz ligeiro (47%) ou moderado (42%), sendo que 71% não estão relacionados com o estudo e 94% foram solucionados até ao fim do estudo. Os autores referem que 9% dos eventos adversos conduziram à descontinuação do tratamento, sendo a maior proporção nos participantes tratados com sertralina 100mg com cerca de 15,3% (15/98) *versus* 1,9% (2/103) no grupo placebo ( $p=0,0006$ ). O mesmo se verifica no tratamento com sertralina 50mg que atingiu uma taxa de descontinuação por efeitos adversos de 9,2% (9/98), superior à do grupo placebo ( $p=0,054$ ) (importa salientar que os autores analisaram os eventos adversos incluindo os pacientes que violaram o protocolo ( $n=11$ ) ou seja, que foram excluídos durante o processo de alocação, reunindo deste modo, um total de 299 participantes, em vez dos 288 que compõem a amostra do estudo).

Na comparação entre os três grupos de tratamento (sertralina 50mg e 100mg e o placebo) os autores referem que não foram encontradas diferenças significativas em nenhum dos efeitos secundários reportados (não citam o *p-value* alcançado). Dos eventos adversos reportados os mais frequentemente foram: a ansiedade (23,5% (23/98) no grupo da sertralina 50mg *versus* 18,4% (18/98) no grupo da sertralina 100mg *versus* 15,5% (16/103) no grupo placebo); sintomas de gripe (15,3% (15/98) no grupo da sertralina 50mg *versus* 18,4% (18/98) no grupo da sertralina 100mg *versus* 9,7% (10/103) no grupo placebo); e insônia (12,2% (12/98) no grupo da sertralina 50mg *versus* 11,2% (11/98) no grupo da sertralina 100mg *versus* 12,6% (13/103) no grupo de placebo). Adicionalmente referem também, a manifestação de enxaquecas (11,2% (11/98) no grupo da sertralina 50mg *versus* 7,1% (7/98) no grupo da sertralina 100mg *versus* 7,8% (8/103) no grupo

placebo); faringites (10,2% (10/98) no grupo sertralina 50mg *versus* 8,2% (8/98) no grupo da sertralina 100mg *versus* 7,8% (8/103) no grupo placebo); náuseas (6,1% (6/98) no grupo da sertralina 50mg *versus* 10,2% (10/98) no grupo da sertralina 100mg *versus* 4,9% (5/103) no grupo placebo); e por fim, astenias (9,2% (9/98) no grupo da sertralina 50mg *versus* 10,2% (10/98) sertralina 100mg *versus* 5,8% (6/103) no grupo placebo).

O estudo de Kornstein, Bose, Li, Saikali e Gandhi (2006)<sup>26</sup> reporta que durante a fase de continuação do tratamento com escitalopram (10-20mg), cerca de 10% dos participantes manifestaram queixas de enxaquecas e fadiga. Por outro lado, durante a fase de manutenção, ambos os tratamentos (escitalopram (10-20mg) e placebo) manifestaram uma ampla diversidade de efeitos adversos, sendo os mais frequentes: tonturas (3% no grupo do escitalopram *versus* 20% no grupo placebo,  $p=0,002$ ); sintomas de gripe (16% no grupo do escitalopram *versus* 2% no grupo placebo,  $p=0,003$ ); infecções do trato respiratório superior (16% no grupo do escitalopram *versus* 12% no grupo placebo,  $p=0,629$ ); lesões (12% no grupo do escitalopram *versus* 5% no grupo placebo,  $p=0,135$ ); rinites (11% no grupo do escitalopram *versus* 9% no grupo placebo,  $p=0,783$ ); e enxaquecas (11% no grupo do escitalopram *versus* 6% no grupo placebo,  $p=0,374$ ). No entanto, a sintomatologia que apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os dois tratamentos foram as tonturas, com maior incidência no grupo placebo, e os sintomas de gripe, mais frequentes no grupo ativo (escitalopram).

Os autores referem ainda que a maioria dos efeitos secundários se manifestou essencialmente nos primeiros 14 dias de tratamento. As queixas mais frequentes durante os primeiros 14 dias de tratamento foram, no grupo com escitalopram, enxaquecas (1,4%), sintomas de gripe (1,4%) e lesões (2,7%); e tonturas (18,2%), rinites (6,1%) e infecções do trato respiratório superior (3%) no grupo placebo. Adicionalmente foram também identificados quatro queixas de efeitos secundários sérios em três participantes: uma tentativa de suicídio no grupo placebo, e um caso de hipotensão e outro de problemas na bexiga e prolapso uterovaginal no grupo do escitalopram.

No estudo de Reynolds III *et al.* (2006) durante os dois anos de tratamento com paroxetina (com ou sem psicoterapia), os autores reportam a manifestação de eventos

---

<sup>26</sup> Os autores distinguiram dois tipos de efeitos adversos: efeitos secundários de tratamento emergente (definido como todo o evento adverso que ocorra durante o tratamento recebido no estudo (e.g. enxaquecas, tonturas, gripe)); e os efeitos secundários sérios (definido como todo o evento que inclua casos de morte, ameaça à vida, necessidade de hospitalização, incapacidade/deficiência e anormalidades congénitas ou deficiência à nascença dos filhos).

adversos em 9,5% dos pacientes, designadamente início de psicose, disfunção sexual, convulsão e retenção urinária, enquanto no tratamento placebo não foi reportado qualquer evento adverso ao tratamento. Adicionalmente, na fase aguda e contínua do tratamento com paroxetina registaram-se outros eventos adversos, nomeadamente náuseas, parestesia, confusão mental, marcha instável, erupção cutânea, tremores e sintomas de problemas gastrointestinais, manifestando-se em 5,1% (10/195) dos participantes durante a fase aguda e em 3,3% (5/151) durante a fase contínua.

Por outro lado, no estudo de Dombrovski *et al.* (2007) durante um ano de tratamento com paroxetina (com ou sem psicoterapia), referem que 4,8% dos participantes manifestaram algum evento adverso, mais especificamente início de psicose, disfunção sexual e um problema de natureza médica (não explícito), enquanto no tratamento placebo não foi reportado qualquer evento adverso ao tratamento. Ademais, durante a fase aguda e contínua do tratamento foram identificados outros eventos adversos a partir do tratamento com paroxetina, particularmente náuseas, parestesia, confusão mental, marcha instável, erupção cutânea, tremores e sintomas de problemas gastrointestinais, expressando-se em 5,1% (10/195) dos participantes durante a fase aguda e em 3,3% (5/151) durante a fase contínua.

Por último, no estudo de Licht (2013), o autor refere apenas a ocorrência de 12 casos de efeitos secundários (15,8% (3/19) no grupo do citalopram *versus* 27,3% (6/22) no grupo da clomipramina *versus* 16,7% (3/18) no grupo placebo); todavia, não refere quais as suas naturezas.

### **3.5. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

O quadro 5 (página 71) sumariza a avaliação do risco de viés, em cada uma das componentes avaliadas dos estudos incluídos.

#### **3.5.1. RANDOM SEQUENCE GENERATION/ALLOCATION CONCEALMENT**

Nenhum dos estudos analisados apresentou alto risco de viés relativamente às componentes de randomização e de encobrimento da alocação. No entanto, em sete dos dez estudos analisados o processo de randomização não foi descrito, tendo apenas sido referido que a amostra foi “*randomized*” (Gelenberg *et al.*, 2003; Hollon *et al.*, 2005; Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006; Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Licht, 2013) ou estratificada, com critérios pouco claros (Dombrovski *et al.*,

2007; Kocsis *et al.*, 2002). Já os restantes três estudos (Reynolds III *et al.*, 1999; Reynolds III *et al.*, 2006; Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003) apresentaram baixo risco de viés, por terem utilizado como processo de randomização números aleatórios gerados por computadores (The Cochrane Collaboration, 2008).

Quanto aos métodos de encobrimento do tratamento atribuído, cinco dos dez estudos reportaram terem utilizado pílulas (antidepressivos e placebos) com características físicas comuns, como o aspeto visual (tamanho) e o peso, e por isso, foram considerados como tendo baixo risco de viés (The Cochrane Collaboration, 2008). Por outro lado, os restantes cinco estudos apresentam pouca clareza nesta etapa do processo.

Hollon *et al.* (2005) referem que os participantes de ambos os grupos tiveram o mesmo tipo de tratamento, mas não explicam como garantiram a proteção da identidade do tratamento atribuído. Licht (2013) refere apenas que os comprimidos tinham aspeto idêntico. Nos estudos de Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton e Boyer (2004), Kornstein, Bose, Li, Saikali e Gandhi (2006) e Kocsis *et al.* (2002), não é feita qualquer referência aos procedimentos seguidos para proteger a identidade do tratamento atribuído a cada participante.

### **3.5.2 BLINDING (participantes, clínicos e avaliadores dos resultados)**

Nenhum dos estudos analisados mostrou alto risco de viés. Quatro dos dez estudos manifestaram baixo risco de viés (Dombrovski *et al.*, 2007; Reynolds III *et al.*, 1999; Reynolds III *et al.*, 2006; Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003) por reportarem a existência de diferentes equipas de trabalho para desempenharem diferentes tarefas (equipa de tratamento, equipa de avaliação dos resultados e um único elemento do estudo conhecia a identidade do tratamento atribuído, não colaborando em nenhuma das equipas anteriores).

Todavia, seis dos estudos analisados foram classificados como pouco claros nos procedimentos utilizados ao longo do estudo para protegerem a identidade do tratamento atribuído, devido a três fatores: (i) não referem qualquer procedimento que impedisse o reconhecimento do tratamento por parte dos participantes e/ou equipas clínicas, tendo apenas referido que o estudo foi “*double-blind*” (Gelenberg *et al.*, 2003 ; Hollon *et al.*, 2005; Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Licht, 2013; Kocsis *et al.*, 2002; Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006); (ii) não referem se houve diferentes equipas de trabalho para desempenhar diferentes tarefas (tratamento e avaliação dos

resultados) (Gelenberg *et al.*, 2003; Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Licht, 2013; Kocsis *et al.*, 2002); (iii) os participantes alocados ao grupo placebo descontinuaram abruptamente a medicação (Gelenberg *et al.*, 2003; Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006), potencializando assim, a descoberta de qual o tratamento atribuído a cada participante através da manifestação da síndrome de descontinuação.

### 3.5.3 INCOMPLETE OUTCOME DATA

Quanto à avaliação dos resultados não reportados (*incomplete outcome data*) foram analisados dois fatores: (i) detecção de casos “*missing*” (participantes e/ou análises); e (ii) exclusão desproporcional de participantes por grupo de tratamento, por outras razões que não casos de recorrência (The Cochrane Collaboration, 2008).

Neste parâmetro, apenas um estudo foi avaliado com baixo risco de viés (Reynolds III *et al.*, 2006), por não apresentar qualquer característica potencial de enviesamento dos dados. Por outro lado, sete estudos foram avaliados como poucos claros (Dombrowski *et al.*, 2007; Gelenberg *et al.*, 2003; Hollon *et al.*, 2005; Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Licht, 2013; Reynolds III *et al.*, 1999; Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003) e dois estudos apresentam alto risco de viés (Kocsis *et al.*, 2002; Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006).

Mais especificamente no estudo de Dombrowski *et al.* (2007), os autores referem a presença de alguns *missings* nos diferentes preenchimentos dos instrumentos utilizados, que corresponde a aproximadamente a 28% (32/116) da amostra. Nos estudos de Gelenberg *et al.* (2003) e Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton e Boyer (2004), os autores não reportam informação sobre quais foram os critérios de violação do protocolo.

Relativamente ao estudo de Hollon *et al.* (2005), os autores referem a ocorrência de alguns “*missing*” no preenchimento da escala LIFE, não precisando qual a informação ausente nem quantos participantes não cumpriram esta tarefa, nem como contornaram esta situação. No estudo de Licht (2013) não foi reportada informação sobre a distribuição de recorrências por grupo de tratamento, bem como qual a natureza dos efeitos secundários.

No estudo de Reynolds III *et al.* (1999) não foram reportados dados relativos ao número de participantes do grupo placebo, que descontinuaram o tratamento por falta de adesão ao tratamento. Já no estudo de Wilson, Mottram, Ashworth e Abou-Saleh (2003)

observam-se incongruências nos resultados reportados sobre as taxas cumulativas de recorrência ao longo dos 2 anos e a informação que disponibilizam<sup>27,28</sup>.

No estudo de Kocsis *et al.* (2002) foram detetados 4 casos “missing” (2 casos, por cada grupo de tratamento), não tendo sido explicado qual a razão da exclusão destes 4 participantes. Adicionalmente, os autores excluíram do estudo participantes com respostas insuficientes, que segundo a *Cochrane Collaboration* (2008) não é uma justificação aceitável, se o número de participantes excluídos não for equilibrado entre os grupos em estudo, contribuindo deste modo na introdução de viés, como se verifica neste estudo que cerca de 14,2% (11/77) das respostas insuficientes ocorreram no grupo do antidepressivo (sertralina) contra os 40,5% (34/84) no grupo do placebo.

Paralelamente, este estudo também apresenta enviesamento dos resultados através da utilização dos registos da última observação dos participantes que descontinuaram o tratamento antes das 76 semanas, ao longo do estudo. Este tipo de análise é designado por LOCF (*last observation carried forward*), sendo um dos procedimentos também desaconselhados (The Cochrane Collaboration, 2008).

Por último, no estudo de Kornstein, Bose, Li, Saikali e Gandhi (2006) também se verificou a exclusão de participantes por respostas insuficientes, tendo obtido uma proporção desigual por grupo de tratamento (aproximadamente 5,5% (4/73) no grupo escitalopram e 12% (8/65) no grupo placebo). Deste modo, o tratamento ativo (escitalopram) é favorecido nos resultados finais através do enviesamento produzido pela desproporção das exclusões dos participantes por respostas insuficientes (The Cochrane Collaboration, 2008).

#### **3.5.4. SELECTIVE OUTCOME REPORTING**

Quanto à avaliação da seleção dos resultados reportados (*selective outcome reporting*), apenas um dos dez estudos analisados manifestou baixo risco de viés (Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006); três estudos foram avaliados como pouco claros (Gelenberg *et al.*, 2003; Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Reynolds III *et al.*, 2006); e seis estudos foram classificados com alto risco de viés

---

<sup>27</sup> A partir da 8.ª semana., tanto no grupo da sertralina como do placebo, realizando o cálculo do número de participantes que manifestaram recorrências obtém-se um resultado diferente do reportado.

<sup>28</sup> A *Cochrane Collaboration* (2008) não faz referência a este tipo de situação, no entanto entendemos ser um fator de análise importante.

(Dombrowski *et al.*, 2007; Hollon *et al.*, 2005; Kocsis *et al.*, 2002; Licht, 2013; Reynolds III *et al.*, 1999; Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003).

Esta avaliação justifica-se por diferentes razões: (i) reportarem informações sobre as características demográficas e clínicas somente de um grupo de tratamento; (ii) reportarem resultados agrupados, não disponibilizado informações separadas por grupo de tratamento; (iii) na avaliação de fatores relacionados com a qualidade de vida, reportam apenas os resultados de algumas subescalas dos instrumentos utilizados; e (iv) reportam resultados dos níveis de adesão ao tratamento, sem explicarem que procedimentos seguiram para medir esta variável (The Cochrane Collaboration, 2008).

Destacando com maior pormenor, no estudo de Gelenberg *et al.*, (2003) existe seleção nos dados divulgados, através da necessidade dos autores em atribuírem maior foco nos resultados das últimas observações do estudo, sendo este o único período do estudo em que os autores encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois tratamentos (nefazodona *versus* placebo), utilizando posteriormente esta análise específica como o resultado geral do estudo completo. Outro aspeto a referir no estudo de Gelenberg *et al.* (2007) é o facto, dos autores não justificarem a opção de utilizarem o valor de  $\alpha=0,10$  para reportar a incidência dos efeitos adversos, sendo o valor habitualmente utilizado de  $\alpha=0,05$ .

Já nos estudos de Reynolds III *et al.* (1999) e Kocsis *et al.* (2002), um aspeto comum aos dois estudos, foi reportar apenas as médias globais das características demográficas e clínicas da amostra, omitindo a caracterização correspondente a cada grupo de tratamento em estudo (ativo *versus* placebo). Este tipo de informação é essencial, para perceber nomeadamente se existe igualdade entre os grupos em estudo, de forma a avaliar-se a hipótese de existir ou não favorecimento de qualquer um dos grupos (The Cochrane Collaboration, 2008).

Também no estudo de Licht (2013) se observa omissão de dados, fator considerado de alto risco de viés (The Cochrane Collaboration, 2008), não disponibilizando o número de elementos por grupo de tratamento que manifestou novos episódios depressivos major (recorrência), tendo reportado este resultado agrupando os três tratamentos (citalopram, clomipramina e placebo).

Por outro lado, também se observa seleção dos resultados, na divulgação de apenas algumas das subescalas dos instrumentos utilizados. Este procedimento observa-se no estudo de Kocsis *et al.* (2002), que apenas indicou três das seis subescalas que compõem o

SF-36 (subescalas reportadas: funcionalidade social ( $p \leq 0,02$ ), papel da funcionalidade emocional ( $p \leq 0,005$ ) e papel físico ( $p$ -value não foi significativo). O mesmo se observa no estudo de Dombrovski *et al.* (2007) que reporta os resultados de cinco das seis subescalas (subescalas reportadas: funcionalidade social ( $p=0,02$ ), papel da funcionalidade emocional ( $p=0,007$ ), papel relacionado com limitações físicas ( $p=0,73$ ), vitalidade ( $p=0,13$ ) e percepção global da saúde ( $p=0,70$ )).

Adicionalmente, no estudo de Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton e Boyer (2004) ficou pouco claro qual a necessidade dos autores incluírem participantes que violaram o protocolo nas análises da incidência de efeitos secundários durante o estudo, uma vez que já tinham sido excluídos.

Paralelamente, no estudo de Wilson, Mottram, Ashworth e Abou-Saleh (2003), os autores concluem que não há diferenças entre os dois tratamentos ativos (sertralina 50mg *versus* sertralina 100mg). Contudo, ao longo do estudo, não há informação da intenção de analisar esta componente, bem como o grupo ativo é reportado como um único grupo (sertralina), não tendo em algum momento sido distinguido os resultados obtidos pelos participantes a quem foi administrada sertralina 50mg ou sertralina 100mg. Ainda neste estudo, os autores referem também não terem existido diferenças significativas na adesão do tratamento atribuído a cada participante (sertralina 50mg; 100mg; placebo), com base no argumento de que ambos os grupos receberam o mesmo número de visitas e apoio regular. Todavia, este é um procedimento falível na recolha desta informação, pois os participantes podem nomeadamente mentir, sendo por isso uma informação não fiável.

Também, no estudo de Reynolds III *et al.* (1999), os autores reportam que aproximadamente 53% (9/17) das recorrências registadas nos tratamentos ativos (nortriptilina (com ou sem psicoterapia)) decorrem da falta de adesão dos participantes ao tratamento. No entanto, em nenhum momento divulgam como analisaram esta componente, bem como não reportam os resultados obtidos no grupo placebo. Ainda, relativamente à adesão do tratamento, no estudo de Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton e Boyer (2004) é referido pelos autores, que entre 98,5% a 100% da amostra aderiu aos tratamentos atribuídos, através da contagem dos comprimidos. No entanto, este é um procedimento igualmente falível, pois não garante ao médico se efetivamente o paciente o tomou.

Por último, no estudo de Hollon *et al.* (2005) fica por explicar, o porquê de 60 sujeitos pertencentes ao grupo do placebo na fase aguda do tratamento não terem sido admitidos na continuação do estudo.

### 3.5.5. OTHER BIAS

Todos os estudos apresentaram alto risco de viés, neste parâmetro da avaliação dos estudos. Foram analisados dois tipos de possíveis fontes de viés: (i) o conflito de interesses, quer através do financiamento direto do estudo por laboratórios farmacêuticos, quer por financiamentos prévios aos autores do mesmo; e (ii) o *design* metodológico utilizado no estudo, relativamente aos critérios estabelecidos na seleção de participantes.

Relativamente ao conflito de interesses, três dos dez estudos analisados referem que o estudo teve apoio direto de algum laboratório farmacêutico (Gelenberg *et al.*, 2003; Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003). Em quatro é referido que os autores, ou alguns deles, receberam honorários ou prestam algum tipo de serviço para o laboratório farmacêutico referido (Dombrowski *et al.*, 2007; Licht, 2013; Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006; Reynolds III *et al.*, 2006).

Já no estudo de Kocsis *et al.* (2002) tanto o estudo como os autores receberam apoio ou tem ligações com diferentes laboratórios. No estudo de Reynolds III *et al.* (1999) não é reportada informação, mas sabe-se através de outros estudos com os mesmos autores, que alguns destes têm apoio de diferentes laboratórios farmacêuticos. E, no estudo de Hollon *et al.* (2005) não é claro se há ligações entre os autores e algum laboratório.

Quanto ao *design* metodológico utilizado no estudo, todos os estudos incluídos utilizam o critério de selecionar apenas os participantes que foram previamente medicados e alcançaram o estado de remissão total ou parcial durante a fase aguda do tratamento.

Adicionalmente verifica-se também, no estudo de Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton e Boyer (2004) que o grupo placebo é composto por um maior número de sujeitos com histórico de episódios de depressão (superior a 10 episódios) (placebo apresenta 16,2% da amostra, enquanto no tratamento com sertralina 50mg são 10,5% e na sertralina 100mg 9,6%), expondo os sujeitos atribuídos ao tratamento placebo a um maior risco de recorrência, em comparação aos participantes alocados nos dois grupos de tratamento ativo, permitindo deste modo, que haja uma sobrestimação da eficácia do tratamento ativo.

Paralelamente, e como já tinha sido referido anteriormente, nos estudos de Gelenberg *et al.* (2003) e no de Kornstein, Bose, Li, Saikali e Gandhi (2006), os participantes alocados ao grupo placebo descontinuaram a medicação da fase “*open-treatment*” de modo abrupto, sendo este um procedimento totalmente desaconselhado pela APA (2010). Em três dos dez estudos incluídos não é claro se os participantes

descontinuaram gradualmente ou abruptamente a medicação administrada durante a fase “*open-treatment*” (Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Licht, 2013; Wilson, Mottram, Ashworth & Abou-Saleh, 2003).

Outro dado que merece destaque, refere-se à proporção de participantes que foram recrutados mas não foram incluídos nos estudos. Como está indicado no quadro 4 na coluna “ADM (antes do estudo)” é possível observar que na generalidade dos estudos, mais de 40% dos participantes recrutados não atingiu o estado de remissão total ou parcial (critério base para incluir o estudo) durante a fase aguda e contínua do tratamento antidepressivo.

Assim, no estudo de Reynolds III *et al.* (1999) cerca de 40,6% (73/180) dos participantes tratados com nortriptilina não cumpriram os critérios estabelecidos para incluir o estudo. Já no estudo de Gelenberg *et al.* (2003) foram cerca de 75,8% (516/681) dos participantes tratados com nefazodona.

Nos estudos de Kocsis *et al.* (2002), de Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton e Boyer (2004) e de Wilson, Mottram, Ashworth e Abou-Saleh (2003) aproximadamente 62% (265/426), 22,4% (83/371) e 56% (141/254) dos participantes, respetivamente, não responderem eficazmente ao tratamento com sertralina.

Quanto ao estudo de Kornstein, Bose, Li, Saikali e Gandhi (2006) a proporção de participantes que não responderam ao tratamento durante as fases aguda e contínua (com administração de diferentes antidepressivos ISRS durante a fase aguda e apenas escitalopram na fase contínua), cerca de 45,4% (281/515) da amostra inicial não atingiu resposta clínica. Já nos estudos de Reynolds III *et al.* (2006) e de Dombrowski *et al.* (2007) observa-se que cerca de 40,5% (79/195) dos participantes tratados com paroxetina, em ambos os estudos não cumpriram os critérios estabelecidos pelos autores para incluírem o estudo.

No estudo de Licht (2013) observa-se que durante a fase aguda e contínua do tratamento com citalopram e clomipramina, cerca de 66,1% (115/174) da amostra descontinuou os tratamentos ativos.

E, por fim, no estudo de Hollon *et al.* (2005) os dados de descontinuação durante a fase aguda do tratamento não foram disponibilizados.

**Quadro 5** – Sumário da avaliação independente dos autores da revisão sobre a qualidade metodológica dos estudos incluídos

DOMÍNIO						
ESTUDO	Randon Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding	Incomplete Outcome Data	Selective Outcome Reporting	Other Bias
Reynolds III <i>et al.</i> (1999)	+	+	+	?	-	-
Kocsis <i>et al.</i> (2002)	?	?	?	-	-	-
Wilson <i>et al.</i> (2003)	+	+	+	?	-	-
Gelenberg <i>et al.</i> (2003)	?	+	?	?	?	-
Lépine <i>et al.</i> (2004)	?	?	?	?	?	-
Hollon <i>et al.</i> (2005)	?	?	?	?	-	-
Kornstein <i>et al.</i> (2006)	?	?	?	-	+	-
Reynolds III <i>et al.</i> (2006)	+	+	+	+	?	-
Dombrovski <i>et al.</i> (2007)	?	+	+	?	-	-
Licht (2013)	?	?	?	?	-	-

Legenda: ■ Alto risco de viés; ■ Baixo risco de viés; ■ Pouco claro

#### 4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Analisados todos os estudos (num total de dez), verifica-se que na generalidade os autores concluem que os antidepressivos, independentemente da sua classe, obtêm bons resultados na capacidade de prevenção de novos episódios depressivos major (recaídas ou recorrências), quando comparados com o grupo placebo. Contudo, torna-se fundamental distinguir as bases nas quais assentam as investigações de eficácia psicofarmacológica, mais especificamente dos antidepressivos, no sentido de compreender mais facilmente, que informação existe na atualidade sobre a eficácia a longo prazo dos antidepressivos.

O principal resultado utilizado nos estudos analisados para reportar a eficácia a longo prazo dos antidepressivos foi a taxa de recaída/recorrência (em oito dos dez estudos). Já nos estudos que atribuíram maior foco à qualidade de vida, a eficácia dos tratamentos (antidepressivo *versus* placebo) foi analisada a partir do benefício manifestado por estes, nas diferentes dimensões da vida do sujeito (em dois dos dez estudos).

##### • Eficaz mas não muito

Efetivamente através dos estudos incluídos, o tratamento com antidepressivos apresenta um índice inferior de recaídas/recorrências face ao tratamento placebo, como se observa no quadro 2. Todavia, a diferença proporcional de recaída/recorrência entre ambos os tratamentos é relativamente baixa na maioria dos estudos incluídos, obtendo em média 23%. Este resultado fica abaixo do referido por outras revisões, que indicam uma diferença próxima dos 30%, quando comparado o antidepressivo *versus* placebo inerte (El-Mallakh & Briscoe, 2012; Williams, Simpson, Simpson & Nahas, 2009).

Outro dado que importa evidenciar, é o facto do índice de recaídas/recorrências em ambos os grupos de tratamento atingirem a sua maior expressão logo nos primeiros seis meses do estudo, variando entre os 10% e os 30% no grupo do antidepressivo e os 11% e os 65% no grupo placebo. Porém, estes valores vão diminuindo com a continuidade do estudo, alcançando uma taxa entre os 5% e os 25% no grupo antidepressivo e os 10% e os 35% no grupo placebo. Com efeito, estes resultados, e através do auxílio gráfico utilizado em alguns dos estudos incluídos (*survival analyses*), permitem observar que a eficácia do antidepressivo destaca-se do tratamento placebo, apenas nos primeiros seis meses do estudo, permanecendo mais discreto nos semestres seguintes. Por outras palavras, a capacidade preventiva do antidepressivo torna-se menos evidente à medida que o estudo se prolonga no tempo, resultado também reportado por outras revisões, alcançando uma

proporção de recaídas/recorrências semelhante (El-Mallakh & Briscoe, 2012; Williams, Simpson, Simpson & Nahas, 2009; Whitaker, 2010), sendo mesmo em alguns casos, uma proporção totalmente equivalente entre os dois grupos de tratamento (antidepressivo *versus* placebo inerte).

Também nos estudos que focaram a análise da qualidade de vida, se observa que somente em duas das seis dimensões estudadas da vida dos participantes apresentaram índices favoráveis ao tratamento antidepressivo: a função social e o papel relacionado com as limitações emocionais (escala SF-36) (Dombrowski *et al.*, 2007; Kocsis *et al.*, 2002). Todavia, em mais nenhuma dimensão se demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento, mais especificamente nas dimensões relacionadas com a percepção do melhoramento das limitações físicas, os níveis de vitalidade ou mesmo a percepção global do estado de saúde, fatores estes que muitas vezes complexificam a sintomatologia existente e, como referido por diferentes autores, apresentam uma forte associação na recuperação do quadro de depressão (APA, 2002; Dwight, Charney & Lewis, 2006; Healy, 1993; NIMH, 2011; OMS, 2012; Rush *et al.*, 2006; Teter, Kando, Wells & Hayes, 2008).

#### • Eficácia do antidepressivo ou da síndrome de descontinuação?

Nos diferentes estudos incluídos observa-se que muitas das respostas clínicas observadas, em alguns dos estudos incluídos (cinco dos dez estudos), durante a fase “*open-treatment*” e que são admitidas posteriormente para o estudo, frequentemente evidenciam a necessidade de ajustamentos da medicação e/ou prescrições adicionais (antidepressivos ou outras classes farmacológicas), para obterem uma redução significativa da sintomatologia depressiva (Möller, 2009). O lítio, embora não seja um antidepressivo, tem sido um dos princípios ativos mais utilizado nos estudos para reduzir o risco de recaídas/recorrências na depressão (Davis, Janicak & Hogan, 1999 *cit in* Fava, Ruini & Sonino, 2003), sendo referenciado nos cinco estudos que adicionaram outros princípios ativos. Porém, este procedimento, desde logo, dificulta o acesso ao real efeito do antidepressivo, uma vez amparado pela prescrição complementar.

Simultaneamente, a prescrição múltipla da medicação torna-se problemática na análise dos estudos também por outros motivos, nomeadamente, por posicionar os participantes do grupo placebo num lugar desigual ao dos participantes do grupo antidepressivo, no que diz respeito ao processo de desabituação da medicação. Esta

desigualdade surge já posteriormente ao processo de randomização, uma vez que os participantes que são alocados ao grupo placebo ao iniciarem o tratamento seguem uma fase de descontinuação gradual ou abrupta da medicação, que em alguns dos estudos foi superior a uma substância psicofarmacológica, o que desde já lhes acrescenta uma vulnerabilização adicional face aos participantes que continuam a seguir o tratamento antidepressivo. Note-se ainda que, nestes estudos, não é claro se os participantes do grupo dos antidepressivos descontinuam ou não a medicação complementar (e.g. lítio).

É bastante consensual, que a probabilidade de recorrências nos pacientes que trocam de tratamento ativo para placebo apresentem um risco acrescido na manifestação de novos episódios depressivos (Fakra, Da Fonseca, Livolsi, Destoppeleire, & Lançon, 2006; Nierenberg, Petersen & Alper, 2003), sendo este risco tanto maior quanto mais prolongada for a exposição ao tratamento antidepressivo numa fase anterior (Viguera, Baldessarini & Friedberg, 1998 *cit in* El-Mallakh & Briscoe, 2012). Assim como, existe uma maior probabilidade da manifestação da síndrome de descontinuação, nomeadamente, nos casos de administração de doses mais elevadas do antidepressivo (Schwitzer & Maguire, 2001).

Este evento não é de menor importância, uma vez que a descontinuação (múltipla) da medicação a que os participantes alocados tanto ao grupo placebo como ao grupo do antidepressivo, coincide com o momento onde se regista maior incidência de casos de recorrências, número que vai diminuindo em ambos os grupos à medida que o estudo avança, como já foi referido anteriormente.

Por sua vez, este fenómeno analisado nos dois grupos de tratamento, e em especial no grupo placebo, durante os primeiros seis meses do estudo pode corresponder a uma resposta orgânica de descompensação química, em vez da capacidade de prevenção dos antidepressivos como se pretende mostrar através da comparação inferior de recorrências registadas pelos participantes tratados com o antidepressivo (El-Mallakh & Briscoe, 2012; Vöhringer & Ghaemi, 2011).

Adicionalmente, esta reação orgânica é naturalmente mais evidente nos casos de descontinuação abrupta da medicação, procedimento totalmente desaconselhado (APA, 2010; Gelenberg *et al.*, 2003; Schwitzer & Maguire, 2001). Todavia, ainda hoje este procedimento é praticado nos estudos, tendo como consequência maximizar a probabilidade dos pacientes manifestarem síndrome de descontinuação, muitas vezes confundido com um novo episódio depressivo maior devido à semelhança da sintomatologia (e.g. alterações de humor, energia, sono, apetite, distúrbios sensoriais,

desequilíbrios) (Lejoyeux & Ades, 1997 *cit in* APA, 2010; Warner, Bobo, Warner, Reid & Rachal, 2006), entrando de igual modo, na contabilização de participantes excluídos por recorrências. Concomitantemente, não existe qualquer referência de procedimentos seguidos pelos estudos, que reporte a avaliação clínica que permita diferenciar os casos correspondentes a um novo episódio depressivo major dos episódios da síndrome de descontinuação.

Este facto, que ocorre na totalidade dos estudos incluídos, passa de certo modo despercebido na análise da eficácia do antidepressivo e contribui diretamente para o resultado final obtido na taxa de recaída/recorrência de cada um dos grupos (antidepressivo *versus* placebo). Nomeadamente, nos estudos analisados verifica-se que durante os primeiros seis meses a percentagem de recaídas/recorrências no grupo placebo foi normalmente o dobro (quando não o triplo) do manifestado no tratamento antidepressivo, ficando assim por perceber, se o evento observado foi ou não uma recorrência. Deste modo, e pela ausência de distinção entre estes dois eventos clínicos (recorrência e síndrome de descontinuação) a proporção de recaídas/recorrências registada pelo tratamento antidepressivo obterá forçosamente no final da investigação percentagens de recaída/recorrências inferiores, conduzindo a uma sobrestimação da capacidade preventiva de recaídas/recorrências dada pelos antidepressivos, quando comparados com o placebo.

#### • **Selecionar o que se reporta**

Foi frequente observar nos estudos analisados, que os autores utilizaram diferentes critérios para avaliação dos resultados, ou seja, tanto o critério de avaliação como a própria definição de recorrência (novo episódio depressivo major) variou de estudo para estudo (e.g. na escala HRSD-17 o critério para recorrência foi: 13 pontos no estudo do Wilson, Mottram, Ashworth e Abou-Saleh (2003), 15 pontos no estudo de Dombrovski *et al.* (2007) e no de Reynolds III *et al.* (2006) e 16 pontos no estudo de Licht (2013)). Esta variabilidade de critérios contribui naturalmente na obtenção de resultados diferentes para o mesmo tratamento ativo, por um lado, e origina uma maior dificuldade de interpretar a eficácia proveniente do tratamento ativo, por outro.

Adicionalmente observou-se também, que os resultados categóricos são geralmente analisados a partir de dados contínuos (Kirsch & Moncrieff, 2007 *cit in* Naudet, Millet, Reymann & Falissard, 2013), obtidos através da escala de Hamilton da depressão (HRSD) ou da escala de Montgomery-Asberg (MADRS), sendo este resultado posteriormente

utilizado como a prova da eficácia dos antidepressivos (Gibbons, Hur, Brown, Davis & Mann, 2012 *cit in* Naudet, Millet, Reymann & Falissard, 2013). No entanto, este procedimento é considerado como um forte fator de enviesamentos dos dados (Kirsch & Moncrieff, 2007 *cit in* Naudet, Millet, Reymann & Falissard, 2013; The Cochrane Collaboration, 2008), uma vez que a diferença encontrada entre o grupo ativo *versus* grupo placebo fica à mercê do critério estabelecido pelos autores do estudo para dividir as diferentes categorias (Moncrieff, 2001 *cit in* Moncrieff, 2002; Naudet, Millet, Reymann & Falissard, 2013; The Cochrane Collaboration, 2008).

Paralelamente verificou-se também, que no decorrer dos estudos, para além dos eventos de recaída/recorrência também se verificam designadamente a ocorrência de efeitos secundários, a ineficácia ou insatisfação do tratamento, a retirada do consentimento informado pelo paciente, contactos perdidos com os pacientes, violações do protocolo, entre outros. Todos estes fatores colaboram na ocorrência de descontinuação do tratamento, assim como na proporção de não respostas clínicas do mesmo, tornando-se por este motivo pertinente aceder à informação subjacente da taxa de abandono (resultado não considerado nos estudos incluídos, mas calculado para a revisão).

Segundo os dados disponíveis na literatura, a proporção de participantes que não completam o estudo, ou seja, que abandonam o tratamento, por norma encontra-se entre os 20% e os 40% (Naudet, Millet, Reymann & Falissard, 2013). Esta informação converge com os resultados encontrados na atual revisão referentes ao abandono do tratamento por outras razões, que não por recorrência<sup>29</sup>. No entanto, importa evidenciar que a partir dos cálculos obtidos da taxa de abandono por cada um dos estudos analisados, verifica-se que a diferença média da taxa de abandono ao tratamento por outras razões que não por recorrência foi aproximadamente de 3% (24% no tratamento antidepressivo e 27% no tratamento placebo).

Portanto, através deste resultado pode-se uma vez mais inferir que a realidade observada no tratamento antidepressivo e no tratamento placebo é ainda mais próxima do que a observada na taxa de recaída/recorrência (relembrando, uma diferença média de 23%). Por outras palavras, este resultado poderá indicar que a descontinuação do tratamento tanto por problemas de tolerância como pela perceção dos participantes sobre o benefício do tratamento ou o grau de deterioração que decorre dele (Baghai *et al.*, 2011;

---

<sup>29</sup> Ver Quadro 3 – Sumário da taxa de abandono do tratamento por outras razões, que não por recorrência.

Kennedy, 2008; Weissman *et al.*, 2012) não é muito diferente em ambos os tratamentos, relembrando ainda, a questão dos abandonos no grupo placebo poderem estar relacionados com o desmame da medicação.

Por exemplo, a ocorrência de queixas por efeitos secundários normalmente corresponde a um dos motivos mais frequentes para justificar o abandono do tratamento (Baghai *et al.*, 2011; Kennedy, 2008; Weissman *et al.*, 2012). Segundo dados reportados por Healy (2009), um em cada quatro pacientes se queixa de um aumento da ansiedade, após iniciarem o tratamento com antidepressivos, assim como um em cada vinte pacientes abandonam os estudos por agitação, problemas de disfunção sexual ou problemas digestivos. Também no público juvenil encontram-se eventos adversos, nomeadamente, uma em cada quatro crianças manifestam prejuízo no crescimento, quando tratados com antidepressivos (Healy, 2009). Já no grupo placebo, embora não haja informação detalhada de qual a sintomatologia manifestada verifica-se que cerca de 25% dos participantes abandonam o tratamento por queixas de natureza adversa (Barsky, Saintfort, Rogers & Borus, 2002 *cit in* Mora, Nestoriuc & Rief, 2011).

Por outro lado, juntamente aos casos de abandono, outro fator pouco valorizado nos estudos incluídos foi a referência de resoluções perante casos “*missing*”, que também podem interferir na leitura dos resultados, uma vez que são excluídos participantes das análises.

Uma das maiores preocupações da exclusão de participantes é a tendência para comparar intervenções desproporcionais, que por norma favorecem os tratamentos ativos (Tierney, 2005 *cit in* The Cochrane Collaboration, 2008). Uma sugestão para minimizar o risco de viés produzido nos estudos RCTs é utilizarem análises *intention-to-treat* (ITT) (Newell, 1992 *cit in* The Cochrane Collaboration, 2008), uma vez que incluem todos os participantes que foram randomizados no início do estudo, isto é, tanto os que completaram como os que abandonaram o estudo (Tierney, 2005 *cit in* The Cochrane Collaboration, 2008). Este tipo de análise permite que os dados “*missing*”, que ocorrem por diversas razões, sejam analisados com o mesmo peso que os dados obtidos pelos participantes que completaram o estudo ou manifestaram determinado evento em análise (e.g. recorrência).

A análise ITT foi utilizada apenas em dois dos dez estudos analisados (Gelenberg *et al.*, 2003; Kornstein, Bose, Li, Saikali & Gandhi, 2006), denunciando assim que a maioria dos estudos privilegiou, analisar os resultados correndo o risco de comparar intervenções

desproporcionais, que aumentam a probabilidade de beneficiar o tratamento ativo (Tierney, 2005 *cit in* The Cochrane Collaboration, 2008).

Uma outra particularidade encontrada nos diferentes estudos analisados é a omissão de diferentes tipos de informações sobre os participantes ou os resultados (indicados atrás na seção *selective outcome reporting*), permitindo também a possibilidade de ocorrer um favorecimento dos resultados do tratamento ativo (antidepressivo), através de uma cuidadosa seleção dos resultados reportados. Este procedimento impossibilita o leitor de conhecer na íntegra todos os dados do estudo, de forma a perceber se existiram ou não, irregularidades em algum momento do mesmo (Mora, Nestoriuc & Rief, 2011).

#### • Eficácia do antidepressivo ou do “placebo ativo”?

A utilização de procedimentos metodológicos mais rigorosos permite uma interpretação mais aproximada do efeito real dos tratamentos em estudo. Por este motivo, dois dos procedimentos que têm levantado maior atenção são: o encobrimento da alocação (*allocation concealment*), que corresponde ao momento da atribuição do tratamento; e o nível de ocultação (*blinding*), que diz respeito aos procedimentos seguidos para protegerem a identidade do tratamento ao longo do estudo, incluindo nesse processo participantes, equipa clínica e os avaliadores dos resultados.

Ambos os elementos representam a base de qualquer RCT (Bang, Ni & Davis, 2004; Schulz & Grimes, 2002; The Cochrane Collaboration, 2008), isto porque, uma vez descoberta a identidade do tratamento, os resultados finais projetarão uma informação condicionada dos tratamentos em estudo.

Segundo alguns autores, diferentes estudos têm mostrado que a utilização inadequada ou pouco clara do(s) método(s) utilizado(s) no processo de encobrimento da alocação (quando comparados com os estudos que reportam baixo risco de viés) demonstram um efeito superior a 40% do efeito estimado (Jüni, Altman & Egger, 2001 *cit in* Schulz & Grimes, 2002), contribuindo para uma leitura ampliada do efeito produzido pelo tratamento ativo (Schulz & Grimes, 2002), bem como para uma maior heterogeneidade dos resultados dos estudos analisados em meta-análises (Schulz, Chalmers, Hayes & Altman, 1995 *cit in* Schulz & Grimes, 2002).

De acordo com a literatura, um paciente que espera receber um tratamento ativo apresenta uma probabilidade de recuperação 50% superior ao paciente que espera receber uma substância inerte (Mora, Nestoriuc & Rief, 2011; Naudet, Millet, Reymann &

Falissard, 2013). Deste modo, este fenómeno pode expectavelmente produzir um aumento do efeito placebo no tratamento antidepressivo (Brunoni, Lopes, Kaptchuk & Fregni, 2009; Kirsch & Sapirstein, 1998; Mora, Nestoriuc & Rief, 2011) e no sentido oposto, uma diminuição do efeito placebo no tratamento placebo (Kirsch & Sapirstein, 1998).

Concomitante é também a expectativa da equipa de investigadores, que pode condicionar os resultados obtidos no final do tratamento, nomeadamente, através do desejo de confirmar crenças individuais sobre a eficácia e o funcionamento de determinada substância, modulando os seus comportamentos de modo a potencializar uma resposta clínica. Deste modo, são introduzidas indiretamente variáveis que não são contempladas na análise, mas que o seu efeito irá ser interpretado como a eficácia do tratamento recebido (Margraf *et al.*, 1991; Schulz & Grimes, 2002).

Paralelamente, tem sido também investigado o facto de tanto os participantes como os investigadores conseguirem, através de pormenores, identificarem qual o tratamento que foi atribuído a cada participante, quer através da observação de características físicas das pílulas utilizadas (e.g. tamanho, peso, paladar do comprimido, cor da pílula) (Bang, Ni & Davis, 2004; Perlis, Ostacher, Fava, Nierenberg, Sachs & Rosenbaum, 2010; Schulz & Grimes, 2002; The Cochrane Collaboration, 2008), quer a partir da observação e manifestação de reações fisiológicas ou efeitos secundários (e.g. queixas de náuseas, sonolência ou boca seca) que estão associadas à toma de determinada substância ativa, que um placebo inerte não é capaz de produzir (Kirsch & Sapirstein, 1998; Perlis, Ostacher, Fava, Nierenberg, Sachs & Rosenbaum, 2010).

Esta limitação dos estudos torna visível a pertinência, como já referida por outros investigadores, de serem incluídos placebos ativos nos estudos de eficácia (substâncias químicas capazes de induzirem efeitos adversos semelhantes aos antidepressivos, mas sem o princípio ativo), no sentido de aumentarem os níveis de proteção do tratamento atribuído (Kirsch & Sapirstein, 1998; Margraf *et al.*, 1991; Moncrieff, Wessely & Hardy, 1998 *cit in* Andrews, 2001; Mora, Nestoriuc & Rief, 2011; Naudet, Millet, Reymann & Falissard, 2013; Whitaker, 2010). Estes dados levantam o interesse de serem conhecidos os resultados entre placebos ativos *versus* antidepressivos nos estudos a longo prazo, método raramente utilizado nos estudos contemporâneos de medicação psicofarmacológica (Perlis, Ostacher, Fava, Nierenberg, Sachs & Rosenbaum, 2010).

Alternativamente à utilização de placebos ativos, há autores que defendem também que poderia ser interessante estabelecer procedimentos capazes de analisar estatisticamente

o grau de ausência de ocultação dos estudos (*unblinding*), de modo a detetar o risco existente em cada investigação (Bang, Ni & Davis, 2004).

Deste modo, fica claro que o encobrimento da alocação (*allocation concealment*) e o nível de ocultação (*blinding*) são fatores que podem comprometer a validade interna do estudo, quando a sua operacionalização não é bem executada ao longo de toda a investigação (Mora, Nestoriuc & Rief, 2011), o que conseqüentemente comprometerá o acesso à verdadeira eficácia profilática dos antidepressivos.

#### • Amostras de “conveniência”

De um modo geral, observa-se que os critérios estabelecidos nos diferentes estudos incluídos partilham uma característica comum, que conseqüentemente potencializa o enviesamento dos resultados finais da investigação – utilizarem um desenho metodológico que seleciona unicamente os participantes que numa fase anterior ao estudo alcançaram uma resposta de remissão total ou parcial, após receberem tratamento psicofarmacológico (Deshauer, Moher, Fergusson, Moher, Sampson & Grimshaw, 2008; Fakra, Da Fonseca, Livolsi, Destoppeleire, & Lançon, 2006; Ioannidis, 2008; Lépine, Caillard, Bisserbe, Troy, Hotton & Boyer, 2004; Taylor & Doraiswamy, 2004; Vöhringer & Ghaemi, 2011).

Segundo alguns autores, este é um dos procedimentos que promove a sobrestimação do verdadeiro efeito da medicação, tornando difícil interpretar com confiança as taxas de recuperação divulgadas, bem como impede o acesso à real capacidade profilática dos antidepressivos (Deshauer, Moher, Fergusson, Moher, Sampson & Grimshaw, 2008; Vöhringer & Ghaemi, 2011). Adicionalmente, esta metodologia tem levado alguns autores a designá-los de “desenhos enriquecidos” (*enriched design*) referindo que este modelo de investigação beneficia os resultados de qualquer tratamento ativo, uma vez que o grupo de controlo (placebo) obterá expectavelmente resultados piores (El-Mallakh & Briscoe, 2012; Vöhringer & Ghaemi, 2011). Os autores acrescentam ainda que nos estudos “não enriquecidos” normalmente não são encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o tratamento ativo e o tratamento placebo, no que diz respeito à capacidade profilática do tratamento na prevenção de novos episódios depressivos (El-Mallakh & Briscoe, 2012).

De facto, observa-se que a partir dos estudos analisados, 50% dos sujeitos são excluídos da amostra<sup>30</sup>. Este resultado expressa que os RCTs que abordam a temática da

---

<sup>30</sup> Ver Quadro 4 – Sumário da taxa de abandono do tratamento, por recorrência e outras razões.

eficácia a longo prazo dos antidepressivos, normalmente perde parte substancial de participantes logo nos primeiros passos do estudo, nomeadamente por os participantes não atingirem níveis de resposta clínica satisfatórios (estado de remissão total ou parcial) para serem admitidos na continuação do mesmo. Por sua vez, estes resultados aproximam-se também, dos resultados encontrados na meta-análise realizada por Gartlener *et al.* (2008), onde os autores referem que relativamente a estudos de eficácia, mais de 50% dos pacientes tratados com antidepressivos de segunda geração durante a fase aguda do tratamento da depressão (tratamento de curto prazo), não alcançam com sucesso níveis de remissão, como se veio também observar na atual revisão, onde oito dos dez estudos utilizaram antidepressivos de segunda geração (e.g. ISRS).

Simultaneamente observa-se também que posteriormente à exclusão destes 50% dos participantes permanece desconhecido qual o curso da doença destes, assim como qual a reação à continuação do tratamento.

#### • **Conhecimento comprometido**

Os resultados divulgados sobre a eficácia a longo prazo do tratamento antidepressivo têm sido desapontantes (Paykel, Ramara, Cooper, Hayhorst, Kerr & Baracka, 1995 *cit in* Tranter, O'Donovan, Chandarana & Kennedy, 2002).

Com efeito, observa-se que o desenho metodológico que tem sido utilizado nos diferentes estudos, para além das vulnerabilidades metodológicas que apresenta, como foram evidenciadas ao longo da revisão, nomeadamente na avaliação das taxas de recaída/recorrências e seleção de participantes, também não extrai todo o potencial comparativo do tratamento placebo. Dito de outro modo, o grupo de controlo (placebo) utilizado nos estudos não é um autêntico grupo de controlo, uma vez que os participantes alocados ao tratamento placebo, num momento anterior ao estudo também receberam o tratamento antidepressivo. Deste modo, solicitam-se novos desenhos metodológicos, com o objetivo de aumentarem a sensibilidade do estudo na comparação entre antidepressivos *versus* placebo.

É, na nossa opinião, legítimo questionarmo-nos até que ponto este panorama científico tem vindo a ser promovido pelas diferentes companhias farmacêuticas, a figura financiadora dominante dos estudos, e com interesses financeiros diretos sobre o conhecimento real da eficácia do antidepressivo, não priorizando necessariamente a saúde pública em prol da oportunidade económica que ela oferece.

Uma alternativa de melhoramento ao *design* dos estudos de eficácia dos antidepressivos seria alocar ao tratamento placebo participantes que não foram tratados com antidepressivos, desejavelmente em nenhum momento da vida, ou que não tome antidepressivos há tempo suficiente para que não haja vestígios no organismo da ação psicofarmacológica dos mesmos. Os riscos implícitos a este plano metodológico seriam semelhantes aos que já existem nos ensaios clínicos com controlo placebo apresentados nos desenhos metodológicos utilizados na atualidade, eticamente reconhecidos.

Por exemplo, relativamente ao risco de suicídio ou tentativa de suicídio, de acordo com vários estudos não existem diferenças significativas nas taxas de suicídio ou tentativa de suicídio, que utilizam o placebo como grupo do controlo (Khan, Warner & Brown, 2000 *cit in* Adam, Kasper, Möller & Singer, 2005). Na revisão de Khan, Warner e Brown (2000), que incluiu 45 estudos de eficácia dos antidepressivos reportou que a taxa anual de suicídio ou tentativa de suicídio foi cerca de 0,8% no grupo antidepressivo e de 0,4% no grupo placebo (Adam, Kasper, Möller & Singer, 2005). Já num outro estudo que incluiu oito estudos de longo prazo, a taxa de suicídio foi de 0,2% no grupo de tratamento ativo (antidepressivo ou outro) e 0% no grupo placebo (Storosum, van Zwieten, van den Brink, Gersons & Brockmanns, 2001).

A utilização de grupos de controlo cientificamente mais “verdadeiros” permitiria averiguar de modo mais rigoroso os níveis de eficácia do tratamento antidepressivo a longo prazo, que ainda hoje são resultados reservados e pouco conclusivos.

Por outro lado, também segundo os princípios éticos para a investigação médica em seres humanos declarados na última revisão da Declaração de Helsínquia, em 2013, pela Associação Médica Mundial (AMM), o uso do placebo é possível “*quando, por razões metodológicas convincentes e cientificamente robustas, o uso de qualquer intervenção menos eficaz do que a comprovadamente melhor, o placebo ou a não-intervenção são necessários para determinar a eficácia ou segurança de uma intervenção*”, logo que “*os doentes que recebem qualquer intervenção menos eficaz do que a comprovadamente melhor (...) não sejam sujeitos a risco adicional de dano grave ou irreversível resultante de não receberem cautelas extremas para evitar o abuso desta opção*” (p. 8). Deste modo, e através do devido esclarecimento das características do estudo e o consentimento informado do paciente (Osswald & Brandão, 2006), o estudo reuniria condições eticamente aceitáveis para ser realizado.

Paralelamente tem também sido forte o debate na comunidade científica, para compreender melhor qual o grau implícito da aliança que decorre entre médicos e companhias farmacêuticas (Blumenthal, 2004; Lacasse & Leo, 2005), no impacto que esta pode produzir nos estudos de eficácia de um medicamento.

Através da análise dos estudos incluídos na atual revisão, constata-se que 90% dos estudos (nove dos dez estudos) expressam este tipo de conflito: 60% por apoio financeiro aos autores; 40% por apoio financeiro ao estudo. Estes dados permitem concluir que os estudos analisados manifestam um claro conflito de interesses.

Este padrão de resultados é comum a outras investigações, por exemplo, numa pesquisa realizada pela *Henry J. Kaiser Family Foundation* (2001) verificou que cerca de 92% dos médicos americanos recebiam amostras gratuitas pelas companhias farmacêuticas; 61% recebiam refeições ou bilhetes para diferentes eventos de entretenimento; 13% recebiam outro tipo de benefício financeiro e 12% admitiram receber incentivos financeiros para participar em estudos clínicos (Henry J. Kaiser Family Foundation, 2001 *cit in* Blumenthal, 2004).

Um outro exemplo são os resultados divulgados pelo estudo realizado por Cosgrove, Krimsky, Vijayaraghavan e Schneider (2006), que observou que nos diferentes grupos de investigação que compuseram o painel de reatualização do DSM-IV e DSM-IV-TR, a maior parte dos seus membros mantinham algum tipo de ligação financeira com alguma companhia farmacêutica. Relativamente ao grupo que desenvolveu o capítulo das perturbações de humor (entre outros), o estudo mostra que 100% dos membros revelaram este tipo de conflito (Cosgrove, Krimsky, Vijayaraghavan & Schneider, 2006).

Assim, no sentido de contornar a insistente e dissimulada presença do conflito de interesses decorrente da relação entre médicos e companhias farmacêuticas, seria também importante existirem alterações regulamentares que garantissem a ausência do enviesamento dos dados reportados pelos estudos, desencadeados por este conflito de interesses. Uma opção possível, seria os estudos serem atribuídos a equipas independentes, isto é, a elementos clínicos que não apresentam qualquer relação de cariz monetário com as diferentes companhias farmacêuticas, no passado e/ou presente.

Tal como refere Blumenthal (2004) “*a relação entre companhias farmacêuticas e médicos poderia ter pouco interesse se ela não tivesse um impacto direto em pacientes, médicos e a sociedade em geral*” (p.1886). É, por este motivo, fundamental perceber de que modo, esta relação pode influenciar os resultados dos estudos que validam a aprovação

de um medicamento, do qual as companhias farmacêuticas são o principal financiador, tendo como objetivo base a produção e capitalização do produto (Blumenthal, 2004).

- **LIMITAÇÕES DA REVISÃO**

Importa salientar, que uma maior compreensão do estado da arte seria possível se tivessem sido analisados os dez estudos excluídos por acesso restrito assinalados no Anexo III, ou se tivesse sido possível ampliar o espectro de pesquisa, nomeadamente, através de uma pesquisa sistemática pelas diferentes referências bibliográficas dos estudos incluídos ou contactar os autores solicitando-lhes o encaminhamento para outras investigações que pudessem ser pertinentes para a atual revisão.

Contudo, não seria possível realizar este trabalho no âmbito da elaboração desta dissertação, uma vez que necessitaria de um período superior ao disponível.

## CONCLUSÃO

Em suma, o estudo da eficácia a longo prazo dos antidepressivos ainda apresenta um caminho extenso a percorrer, onde a resposta à questão “Qual a eficácia a longo prazo dos antidepressivos?” ainda não encontrou, na nossa opinião, uma resposta clara e confiável.

Deste modo, entende-se que no âmbito geral, os diferentes estudos ainda apresentam lacunas, essencialmente metodológicas, que apelam por um maior rigor e sensibilidade, bem como mostram a necessidade de aumentarem o espectro de resultados de análise, para além da proporção de recaídas/recorrências, que é, como foi referido, o principal resultado analisado nos estudos.

Importa também que os estudos continuem a incluir e a aperfeiçoar o conhecimento que advém dos efeitos iatrogénicos dos tratamentos, bem como apurar o estado da qualidade de vida das pessoas que manifestam este diagnóstico crónico.

Adicionalmente, importa incluir nos estudos procedimentos que inspecionem e meçam os níveis de adesão dos participantes nos diferentes grupos de tratamento (e.g. análises ao sangue), reportando os respetivos dados obtidos, uma vez que esta ação têm um impacto direto no número de recaídas/recorrências, assim como pode ser condicionada pela própria expectativa do participante de receber ou não um tratamento ativo.

Acresce que os estudos futuros avaliem também as consequências psicológicas e neurológicas que possam decorrer do tratamento psicofarmacológico contínuo, fator raramente discutido (Moncrieff, 2002); isto é, perceber se ocorre algum tipo de deterioração mental (e.g. memória, raciocínio, níveis de concentração) nos pacientes que seguem uma administração crónica deste tipo de medicação e, por outro lado, perceber qual o impacto ao nível do desenvolvimento interno da pessoa (e.g. avaliar se existem dificuldades em desenvolver intrinsecamente estratégias de coping). Por outras palavras, se existe uma dependência psicológica do tratamento psicofarmacológico (antidepressivo) consequente de uma doença considerada de natureza afetiva e humoral (APA, 2002, 2010; CID, 2010).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adam, D., Kasper, S., Möller, H. & Singer, E.A. (2005). Placebo-controlled trials in major depression are necessary and ethically justifiable. *Euro Arch Psychiatry Neurosci*, 255, 258-260.

Aguiar, C.C., Castro, T.R., Carvalho, A.F., Vale, O.C., Sousa, F.C. & Vasconcelos, S.M., (2011). Drogas Antidepressivas. *Acta médica portuguesa*, 24 (1), 91-98.

American Psychiatric Association (2002). Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais – DSM-IV-TR. (4ªEd) Lisboa: Climepsi Editores.

American Psychiatric Association (2010). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, (3th). Acedido a Outubro 29, de 2013, disponível em [http://www.psychiatryonline.org/data/Books/prac/PG\\_Depression3rdEd.pdf](http://www.psychiatryonline.org/data/Books/prac/PG_Depression3rdEd.pdf).

Amsterdam, J .D. & Brunswick, D.J. (2002). Site variability in treatment outcome in antidepressants trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26, 989-993.

Andrade, C. & Rao, N.S.K. (2010). How antidepressant drugs act: A primer on neuroplasticity as the eventual mediator of antidepressant efficacy. *Indian Journal of Psychiatry*, 52 (4), 378-386.

Andrews, G. (2001). Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy. *The British Journal of Psychiatry*, 178, 192-194.

Associação Médica Mundial (2013). Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial: Princípios éticos para a investigação médica em seres humanos. 1-8. Acedido a Junho 20, de 2014, disponível em [http://www.uc.pt/fcdef/Comissao\\_de\\_etica/Documentos/Nova\\_Helsinquia](http://www.uc.pt/fcdef/Comissao_de_etica/Documentos/Nova_Helsinquia).

Baghai, T.C., Blier, P., Baldwin, D.S., Bauer, M., Goodwin, G.M., Fountoulakis, K.N., Kasper, S., Leonard, B.E., Malt, U.F., Stein, D., Versiani, M. & Möller, H.J. (2011). General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: A report by the WPA section of pharmacopsychiatry. *European Archive of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261, 207-245.

- Baldessarini, R.J. (1995). Risks and implications of interrupting maintenance psychotropic drug therapy. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 63, 137-141.
- Bang, H., Ni, L. & Davis, C.E. (2004). Assessment of blinding in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 25, 143-156.
- Blumenthal, D. (2004). Doctors and drug companies. *The New England Journal of Medicine*, 351 (18), 1885-1890.
- Brunoni, A.R., Lopes, M., Kaptchuk, T.J. & Fregni, F. (2009). Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 4 (3), 1- 10.
- Centre for evidence-based medicine (CEBM) (2014). Resources: Glossary. Acedido a Março 12, de 2014, disponível em <http://www.cebm.net/index.asp?o=1116>.
- Classificação internacional de doenças e problemas relacionados com a saúde (CID) versão 10 (2010). Capítulo V: Desordens mentais e comportamentais – perturbações de humor [afetivas]. Acedido a Dezembro 6, de 2013, disponível em <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/F30-F39>.
- Colman, I., Wadsworth, M.E.J., Croudace, T.J. & Jones, P.B. (2006). Three decades of antidepressant, anxiolytic and hypnotic use in a national population birth cohort. *The British Journal of Psychiatry*, 189, 156-160.
- Cosgrove, L., Krinsky, S., Vijayaraghavan, M., & Schneider, L. (2006). Financial ties between DSM-IV panel members and the pharmaceutical industry. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 75, 154-160.
- Deshauer, D., Moher, D., Fergusson, D., Moher, E., Sampson, M. & Grimshaw, J. (2008). Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal*, 178 (10), 1293-1301.
- Dombrowski, A.Y., Lenze, E.J., Dew, M.A., Mulsant, B.H., Pollock, B.G., Houck, P.R. & Reynolds III, C.F. (2007). Maintenance treatment for old-age depression preserves health-

related quality of life: A randomized, controlled trial of paroxetine and interpersonal psychotherapy. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55 (9), 1325-1332.

Dunn, R.L., Donoghue, J.M., Ozminkowski, R.J., Stephenson, D. & Hylan, T. R. (1999). Longitudinal patterns of antidepressants prescribing in primary care in the UK: comparison with treatment guideline. *Journal of Psychopharmacology*, 13 (2), 136-143.

Dwight, L.E., Charney, D.S. & Lewis, L. (2006). *The Physician's guide to depression & bipolar disorders*. New York: The McGraw-Hill.

El-Mallakh, R.S. & Briscoe, B. (2012). Studies of long-term use of antidepressants: How should the data from them be interpreted? *CNS Drugs*, 26 (2), 97-109.

Fakra, E., Da Fonseca, D., Livolsi, S., Destoppeleire, C. & Lançon, C. (2006). Long term studies of depression: What is relevant for the physician? *The European Journal of Psychiatry*, 20 (4), 242-257.

Fava, G.A. (2003). Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *Journal Clinical Psychiatry*, 64, 123-133.

Fava, M., Graves, L.M., Benazzi, F., Scalia, M.J., Iosifescu, D.V., Alpert, J.E. & Papakostas, G.I. (2006). A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *Journal Clinical Psychiatry*, 67, 1754-1759.

Fava, G.A., Ruini, C. & Sonino, N. (2003). Treatment of recurrent depression: A sequential psychotherapeutic and psychopharmacological approach. *CNS Drugs*, 17 (15), 1109-1117.

Gartlehner, G., Gaynes, B.N., Hansen, R.A., Thieda, P., DeVeugh-Geiss, A., Krebs, E.E., Moore, C.G., Morgan, L. & Lohr, K. N. (2008). Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of physicians. *Annals of Internal Medicine*, 149, 734-750.

Gelenberg, A.L., Trivedi, M.H., Rush, A.J., Thase, M.E., Howland, R., Klein, D.N., Kornstein, S.G., Dunner, D.L., Markowitz, J.C., Hirschfeld, M.A., Keitner, G.I., Zajecka, J., Kocsis, J.H., Russell, J.M., Miller, I., Manber, R., Arnow, B., Rothbaum, B., Munsaka,

M., Banks, P., Borian, F.E. & Keller, M.B. (2003). Randomized, placebo-controlled trial of nefazodone maintenance treatment in preventing recurrence in chronic depression. *Society of Biological Psychiatry*, 54, 806-817.

Glasziou, P., Irwig, L., Bain, C. & Colditz, G. (2001). *Systematic reviews in health care: A practical guide*. Cambridge: Cambridge University Press.

Hansen, R.A., Gartlehner, G., Lohr, K.N., Gaynes, B.N. & Carey, T.S. (2005). Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Annals of Internal Medicine*, 143, 415-426.

Healy, D. (1993). *Psychiatric drugs explained*. London: Mosby.

Healy, D. (2009). Perplexity is our product. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 54 (2), 23.

Hemingway, P. & Brereton, N. (2009). *What is a systematic review?* (2<sup>a</sup> ed.). 1-8.

Hirschfeld, R.M.A., (2001). Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *The British Journal of Psychiatry*, 179 (suppl. 42), 4-8.

Hollon, S.D., DeRubeis, R.J., Shelton, R.C., Amsterdam, J.D., Salomon, R.M., O'Reardon, J.P., Lovett, M.L., Young, P.R., Haman, K.L., Freeman, B.B. & Gallop, R. (2005). Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry*, 62, 417-422.

Hotopf, M. & Barbui, C. (2005). Bias in the evaluation of antidepressants. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 14 (2), 55-57.

Ioannidis, J.P.A. (2008). Effectiveness of antidepressants: An evidence myth constructed from a thousand randomized trials? *Philosophy, Ethics and Humanities in Medicine*, 3 (14), 1-9

Khan, A., Bhat, A., Faucett, J., Kolts, R. & Brown, W.A. (2011). Antidepressant-placebo differences in 16 clinical trials over 10 years at a single site: role of baseline severity. *Journal of Psychopharmacology*, 214, 961-965.

Keller, M.B., Kocsis, J.H., Thase, M.E., Gelenberg, A.J., Rush, A.J., Koran, L., Schatzberg, A., Russell, J., Hirschfeld, R., Klein, D., McCullough, J.P., Fawcett, J.A., Kornstein, S., LaVange, L. & Harrison, W. (1998). Maintenance phase efficacy of sertralina for chronic depression: A randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 280, 1665-1672.

Kennedy, S.H. (2008). Treating each and every depressed patient. *Journal of Psychopharmacology*, 22 (7), 19-23.

Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E. & Wang, P.S. (2003). The epidemiology of major depressive disorders: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *The Journal of the American Medical Association*, 289 (23), 3095-3105.

Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R. & Walters, E.E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 593-602.

Khan, A., Bhat, A., Fawcett, J., Kolts, R. & Brown, W.A. (2011). Antidepressant-placebo differences in 16 clinical trials over 10 years at a single site: Role of baseline severity. *Journal of Psychopharmacology*, 214, 961-965.

Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., Scoboria, A., Moore, T.J. & Johnson, B.T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLOS Medicine*, 5, 260-268.

Kirsch, I. & Sapirstein, G. (1998). Listening to prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment*, 1, Article 0002a. <http://journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010002a.html>.

Kocsis, J.H., Schatzberg, A., Rush, A.J., Klein, D.N., Howland, R., Gniwesch, L., Davis, S.M. & Harrison, W. (2002). Psychosocial outcomes following long-term, double-blind treatment of chronic depression with sertralina vs placebo. *Archives of General Psychiatry*, 59, 723-728.

- Kornstein, S.G., Bose, A., Li, D., Saikali, K.G. & Gandhi, C. (2006). Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal Clinical Psychiatry*, *67*, 1767-1775.
- Lacasse, J.R. & Leo, J. (2005). Serotonin and depression: A disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLOS Medicine*, *2*(12), 1211-1216.
- Lépine, J.P., Caillard, V., Bisserbe, J.C., Troy, S., Hotton, J.M. & Boyer, P. (2004). A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *161* (5), 836-842.
- Licht, R.W. (2013). Is it possible to evaluate true prophylactic efficacy of antidepressants in severely ill patients with recurrent depression? Lessons from a placebo-controlled trial. The fifth trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-5). *Journal of Affective Disorders*, *148*, 286-290.
- Margraf, J., Ehlers, A., Roth, W.T., Clark, D.B., Sheikh, J., Agras, W.S. & Taylor, C.B. (1991). How “blind” are double-blind studies? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *59* (1), 184-187.
- Meijer, W.E.E., Heerdink, E.R., Leufkens, H.G.M., Herings, R.M.C., Egberts, A.C.G. & Nolen, W.A. (2004). Incidence and determinants of long-term use of antidepressants. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *60*, 57-61.
- Melfi, C.A., Chawla, A.J., Croghan, T.W., Hanna, M.P., Kennedy, S. & Sredl, K. (1998). The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 1128-1132.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. & The PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLOS Medicine*, *6* (7): 1-6.
- Möller, H.J. (2009). Antidepressants: Controversies about their efficacy in depression, their effect on suicidality and their place in a complex psychiatric treatment approach. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *10* (3), 180-195.

Moncrieff, J. (2002). The antidepressant debate. *The British Journal of Psychiatry*, 180, 193-194.

Moncrieff, J. & Cohen, D. (2006). Do antidepressants cure or create abnormal brain states? *PLOS Medicine*, 3 (7), 961-965.

Mora, M.S., Nestoriuc, Y. & Rief, W. (2011). Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 366, 1879-1888.

Mueller, T.I., Leon, A.C., Keller, M.B., Solomon, D.A., Endicott, J., Coryell, W., Warshaw, M. & Maser, J.D. (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *American Journal Psychiatry*, 156, 1000-1006.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2009). Depression in adults: The treatment and management of depression in adults. Acedido a Outubro 9, de 2013, disponível em <http://www.nice.org.uk/guidance/cg90/chapter/introduction>.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2011). Depression in adults quality standard. Acedido a Outubro 9, de 2013, disponível em <http://www.nice.org.uk/guidance/QS8/chapter/Introduction-and-overview>.

National Institute of Mental Health (NIMH) (2011). Depression: Revised 2011. *NIH Publication No. 11-3561*. Acedido a Outubro 9, de 2013, disponível em <http://www.nimh.nih.gov/health/publication/depression/depression-booklet.pdf>.

Naudet, F., Millet, B., Reymann, J.M. & Falissard, B. (2013). Improving study design for antidepressant effectiveness assessment. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 22 (3), 217-231.

Nierenberg, A.A., Petersen, T.J. & Alpert, J.E. (2003). Prevention of relapse and recurrence in depression: The role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy. *Journal Clinical Psychiatry*, 64 (suppl. 15), 13-17.

Organização Mundial de Saúde (2001). The world health report 2001. Mental health: new understanding, new hope. Genebra: Organização Mundial de Saúde.

Organização Mundial de Saúde (2012) Depression [Web site]. Acedido a Dezembro 6, de 2013, disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>.

Organização Mundial de Saúde (2013). Global health estimates summary tables: DALYs by cause, age and sex, by millennium development goals (MDG) region (November 2013). Acedido a Dezembro 6, de 2013, disponível em [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/).

Osswald, W. & Brandão, F. (2006). O medicamento e a sua avaliação. In De Guimarães, S., Moura, D. & Soares da Silva (5ª Ed). *Terapêutica medicamentosa e as suas bases farmacológicas: Manual de farmacologia e farmacoterapia*. (pp. 870-877). Porto: Porto Editora.

Papanicolaou, K., Richardson, C., Pehlivanidis, A. & Papadopoulou-Daifoti, Z. (2006). Efficacy of antidepressants in child and adolescent depression: A meta-analytic study. *Journal of Neural Transmission*, 113, 399-415.

Paykel, E.S., (2006). Depression: major problem for public health. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 15 (1), 4-10.

Perlis, R.H., Ostacher, M., Fava, M., Nierenberg, A.A. Sachs, G.S. & Rosenbaum, J.F. (2010). Assuring that double-blind is blind. *American Journal of Psychiatry*, 167 (3), 250-252.

Petticrew, M. & Roberts, H. (2006). *Systematic reviews on the social sciences: A practical guide*. Oxford:Blackwell Publishing.

Phillips, B., Ball, C., Sackett, D., Badenoch, D., Straus, S., Haynes, B. & Dawes, M. (1998). Centre for evidence-based medicine. Levels of evidence. Acedido a Março 12, de 2014, disponível em <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.

Pires, C.M.L. (2003). *E quando o rei vai nu: Os problemas e as vítimas das drogas psiquiátricas*. (2ª Ed.) Leiria: Editorial Diferença.

Posternak, M.A., Solomon, D.A., Leon, A.C., Mueller, T.I., Shea, M.T., Endicott, J. & Keller, M.B.(2006). The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194, 324-329.

Reynolds III, C.F., Dew M.A., Pollock, B.G., Mulsant, B.H., Frank, E., Miller, M.D., Houck, P.R., Mazumdar, S., Butters, M.A., Stack, J.A., Schlernitzauer, M.A., Whyte, E.M.,

Gildengers, A., Karp, J., Lenze, E., Szanto, K., Bensasi, S. & Kupfer, D.J. (2006). Maintenance treatment of major depression in old age. *The New England Journal of Medicine*, 354, 1130-1138.

Reynolds III, C.F., Frank, E., Perel, J.M., Imber, S.D., Cornes, C., Miller, M.D., Mazumdar, S., Houck, P.R., Dew, M.A., Stack, J.A., Pollock, B.G. & Kupfer, D.J. (1999). Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: A randomized controlled trial in patients older than 59 years. . *The Journal of the American Medical Association*, 281 (1), 39-45.

Rihmer, Z. & Gonda, X. (2008). Is drug-placebo difference in short-term antidepressant drug trials on unipolar major depression much greater than previously believed? *Journal of affective disorders*, 108, 195-198.

Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., Niedereche, G., Thase, M.E., Lavori, P.W., Lebowitz, B.D., McGrath, P.J., Rosenbaum, J.F., Sackeim, H.A., Kupfer, D.J., Luther, J. & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR\*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1905-1917.

Schulz, K.F. & Grimes, D.A. (2002). Allocation concealment in randomised trials: Defending against deciphering. *The Lancet*, 359, 614-618.

Schweitzer, I. & Maguire, K. (2001). Stopping antidepressants. *Australian Prescriber*, 24 (1), 13-15.

Seabra, J.M. (2009). Serão os antidepressivos a forma mais eficaz de tratamento na depressão? *O Portal dos Psicólogos*, 1-7. Acedido a Novembro 1, de 2012, disponível em <http://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0502.pdf>.

Solomon, D.A., Keller, M.B., Leon, A.C., Mueller, T.I., Lavori, P.W., Shea, M.T., Coryell, W., Warshaw, M., Turvey, C. Maser, J.D. & Endicott, J. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *American Journal Psychiatry*, 157, 229-233.

Stahl, S.M. (1996). *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press.

Storosum, J.G., van Zwieten, B.J., van den Brink, W., Gersons, B.P.R., Broekmanns, A.W. (2001). Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *American Journal Psychiatry*, 158, 1271-1275.

Taylor, W.D. & Doraiswamy, P.M. (2004). A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: Limitations of current data and directions for the future. *Neuropsychopharmacology*, 29, 2285-2299.

Teter, C.J., Kando, J.C., Wells, B.G. & Hayes, P.E. (2008). Depressive disorders. In DiPiro J.T., Talbert, R.T., Lee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G. & Posey, L.M. (7<sup>th</sup> Ed). *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. (pp. 1123-1139). New York: The McGraw Hill.

The Cochrane Collaboration (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. J.P.T. Higgins e S. Green (Eds.). London: Wiley-Blackwell.

Torgerson, C. (2003). *Systematic reviews*. London: Continuum.

Tranter, R., O'Donovan, C., Chandarana, P. & Kennedy, S. (2002). Prevalence and outcome of partial remission in depression. *Journal Psychiatry Neurosci*, 27(4), 241-247.

Turner, E.H., Matthews, A.M., Linardatos, E., Tell., R.A. & Rosenthal, R. (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *The New England Journal of Medicine*, 358, 252-260.

Vöhringer, P.A. & Ghaemi, S.N. (2011). Solving the antidepressant efficacy question: Effect sizes in major depressive disorder. *Clinical Therapeutics*, 33 (12), 49-61.

Walsh, B.T., Seidman, S.N., Sysko, R. & Gould, M. (2002). Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial and growing. *The Journal of the American Medical Association*, 287 (4), 1840-1847.

Warner, C.H., Bobo, W., Warner, C., Reid, S. & Rachal, J. (2006). Antidepressant discontinuation syndrome. *American Family Physician*, 74 (3), 449-456.

Weissman, J., Flint, A., Meyers, B., Ghosh, S., Mulsant, B., Rothschild, A. & Whyte, E. (2012). Factors associated with non-completion in a double-blind randomized controlled

trial of olanzapine plus sertralina versus olanzapine plus placebo for psychotic depression. *Psychiatry Research*, 197, 221-226.

Wells, K.B. & Sherbourne, C. D.(1999). Functioning and utility for current health of patients with depression or chronic medical conditions in managed, primary care practices. *Archives of General Psychiatry*, 56, 897-904.

Whitaker, R. (2010). *Anatomy of an epidemic*. New York: Broadway Paperbacks.

Williams, N., Simpson, A.N., Simpson, K. & Nahas, Z. (2009). Relapses rates with long-term antidepressant drug therapy: a meta-analysis. *Human Psychopharmacology*, 24, 401-408.

Wilson, K.C.M., Mottram, P.G., Ashworth, L. & Abou-Saleh, M.T. (2003). Older community residents with depression: Long-term treatment with sertraline. *The British Journal of Psychiatry*, 182, 493-497.

Yang, H., Cusin, C. & Fava., M. (2005). Is there a placebo problem in antidepressant trials? *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5, 1077-1086.

## **ANEXOS**

## **ANEXO I**

• **Estratégia de Pesquisa:**

(mood disturbance *OR* depression *OR* depressed *OR* mood disorders *OR* depressive symptoms *OR* major depressive disorder *OR* dysthymia depressive disorder)

*AND*

(antidepressant *OR* pharmacotherapy *OR* drug therapy *OR* 5-HT *OR* serotonin *OR* NE *OR* noradrenaline *OR* MAOI\* *OR* monoamine oxidase inhibitor\* *OR* selegiline *OR* phenelzine *OR* isocarboxacid *OR* tranylcypromine *OR* iproniazid *OR* moclobemide *OR* TCA\* *OR* tricyclic antidepressant\* *OR* amitriptyline *OR* clomipramine *OR* doxepin *OR* imipramine *OR* trimipramine *OR* desipramine *OR* nortriptyline *OR* TeCAs *OR* tetracyclic *OR* mirtazapina *OR* mianserin *OR* SSRI\* *OR* selective serotonin reuptake inhibitor\* *OR* citalopram *OR* escitalopram *OR* fluoxetine *OR* fluvoxamine *OR* paroxetine *OR* sertraline *OR* SNRI\* *OR* serotonin- norepinephrine reuptake inhibitor\* *OR* venlafaxine *OR* duloxetine *OR* NRI\* *OR* norepinephrine reuptake inhibitor\* *OR* reboxetine *OR* SaRI\* *OR* serotonin antagonist and reuptake inhibitor\* *OR* nefazodone *OR* trazodone *OR* NDRI\* *OR* norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor\* *OR* bupropion)

*AND*

(placebo)

*AND*

(RCT *OR* randomized controlled trial *OR* randomized controlled study *OR* CT *OR* controlled trial)

## **ANEXO II**

## 1. Caracterização dos Estudos Excluídos

Estudo	Design/ Duração	Participantes	Intervenções	Motivo de Exclusão
Thompson <i>et al.</i> (1989)	CT 4 semanas	Depressão (RDC)	Dotiepina (75 mg) Placebo	- Não é RCT; estudo inferior a 52 semanas.
Emslie <i>et al.</i> (1998)	RCT 8 semanas	Perturbação Depressiva major, episódica ou recorrente, não psicótica (DSM-III-R)	Fluoxetina Placebo	- Estudo inferior a 52 semanas.
Malt <i>et al.</i> (1999)	RCT 24 semanas	Depressão major (DSM-III e no CID-10)	Sertralina (50-150 mg/d) Miaserina (30-120 mg/d) Placebo	- Estudo inferior a 52 semanas.
Hochstrasser <i>et al.</i> , (2001)	RCT 48-77 semanas	Episódio depressivo major recorrente (DSM-IV)	Citalopram (20-60 mg) Placebo	- Estudo incluiu sujeitos que não completaram 52 semanas de tratamento.
Amsterdam <i>et al.</i> (2002)	RCT 64 semanas	Episódio depressivo major (unipolar ou bipolar II)	Fluoxetina (20 mg) Placebo	- Diagnóstico bipolar.
Wilkinson <i>et al.</i> (2002)	RCT 104 semanas	Episódio depressivo major	Lítio (200 mg) Placebo	- Sem antidepressivo.
Dimidjian <i>et al.</i> (2006)	RCT 16 semanas	Depressão major	Ativação Comportamental Terapia Cognitiva Paroxetina (10-50 mg/d) Placebo	- Estudo inferior a 52 semanas.
McIntyre <i>et al.</i> (2007)	RCT 8 semanas	Depressão major (DSM-IV)	Quetiapina Placebo	- Estudo inferior a 52 semanas.
Tang <i>et al.</i> , (2009)	RCT 52 semanas	Perturbação depressiva major (DSM-IV)	Terapia Cognitiva Paroxetina Placebo	- Os resultados reportados referem-se a 8 semanas de tratamento.
Ford <i>et al.</i> (2010)	RCT 52 semanas	Depressão major (episódica ou recorrente) (DSM-IV)	Citalopram (20-40 mg) B <sub>12</sub> (0,4 mg) + B <sub>6</sub> (25 mg) + ácido fólico (2 mg) ou Citalopram (20-40 mg) Placebo	- Outros grupos de controlo, para além do placebo.
Hoffman <i>et al.</i> (2011)	RCT 16 semanas	Perturbação depressiva major	Exercício aeróbico c/ supervisão Exercício aeróbico em casa Sertralina Placebo	- Estudo inferior a 52 semanas.

### **ANEXO III**

• Estudos Excluídos (Sem Acesso)

Autor(s)	Ano	Título	Revista	Volume	Nº	Páginas
Feighner, JP	1984	Trazodone in major affective disorders	Psychopathology	17	Suppl .2	15-23
Larsen, JK, Holm, P, Høyer, E, Mejlhede, A, Mikkelsen, PL, Olesen, A & Schaumburg, E	1989	Moclobemide and clomipramine in reactive depression. A placebo-controlled randomized clinical trial.	Acta Psychiatrica Scandinavica	79	6	530-536
March, JS, Kobak, KA, Jefferson, JW, Mazza, J, Greist, JH	1990	A double-blind, placebo-controlled of fluvoxamine versus imipramine in outpatients with major depression	Journal of Clinical Psychiatry	51	5	200-202
Claghorn, JL & Feighner, JP	1993	A double-blind compararison of paroxetine with imipramine in the long-term treatment of depression.	Journal of Clinical Psychopharmacology	13	Suppl .2	23-27
Old Age Depression Interest Group	1993	How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin	The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science	162	—	175-182
Tollefson, GD & Holman, SL	1993	Analysis of the Hamilton Depression Rating Scale factors from a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine in geriatric major depression	Internacional Clinical Psychopharmacology	8	4	253-259
Cunningham, LA, Borison, RL, Carman, JS, Chouinard, G Crowder, JE, Diamond, BI, Fischer, DE & Hearst, E	1994	A comparison of venlafaxine, trazodone and placebo in major depression	Journal of Clinical Psychopharmacology	14	2	99-106
Adler, L, Hajak, G, Lehmann, K, Kunert, HJ, Hoffmann, G, Issinger, J, Böke, J, Huether, G & Rüter, E	1997	On the problems of switching from intravenous to oral administration in drug treatment of endogenous depression: A placebo-controlled double-blind trial with doxepin.	Pharmacopsychiatry	30	2	62-69
Rudolph, RL, Fabre, LF, Feighner, JP, Rickels, K, Entsuah, R & Derivon, AT	1998	A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression	Journal of Clinical Psychiatry	59	3	116-122
Perahia, DG, Maina, G, Thase, ME, Spann, ME, Wang, F, Walker, DJ & Detke, MJ	2009	Duloxetine in the prevention of depressive recurrence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Journal of Clinical Psychiatry	70	5	706-716

## **ANEXO IV**

- Hierarquia de evidência científica<sup>31</sup>

Nível 1a	Systematic review (with homogeneity) of randomised controlled trials (RCTs)
Nível 1b	Individual RCT (with narrow confidence interval)
Nível 1c	All-or-none studies
Nível 2a	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies
Nível 2b	Individual cohort study (including low quality RCT; eg <80% follow-up)
Nível 2c	“Outcomes” research; ecological studies
Nível 3a	Systematic reviews (with homogeneity) of case-control studies
Nível 3b	Individual case-control study
Nível 4	Case series (and poor quality cohort and case-control studies)
Nível 5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”.

---

<sup>31</sup> (Phillips *et al.*, 2008)