FERNANDO DOS SANTOS FERNANDES

**Melhora precoce e resposta
no tratamento antidepressivo**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências**

Programa: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Fernando dos Santos

Melhora precoce e resposta no tratamento antidepressivo / Fernando dos Santos
Fernandes. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Ricardo Alberto Moreno.

Descritores: 1.Transtorno depressivo 2.Depressão 3.Antidepressivos
4.Flouxetina 5.Cloridrato de venlafaxina 6.Sertralina

USP/FM/DBD-210/17

AGRADECIMENTOS

A Deus, aos meus pais e à minha noiva, indiscriminavelmente.

Ao Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno pela orientação e por todo aprendizado nesses anos de trabalho no GRUDA.

À toda equipe do GRUDA, pelo apoio e trabalho conjunto.

À CAPES pelo suporte.

Às senhoras Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, pela ajuda constante nos procedimentos da pós-graduação.

Normalização adotada

Essa dissertação está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. – São Paulo : Divisão de Biblioteca e Documentação - DBD/FMUSP, 2011. 92p

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

1. Introdução	1
1.1 Latência para resposta e melhora precoce	2
2. Revisão da literatura	6
2.1. Melhora precoce em outros transtornos e aspectos relacionados à genética	9
4. Métodos	13
4.1. Amostra utilizada na análise	14
4.1.1. Aspectos éticos e legais do ensaio com sertralina	17
4.1.2. Critérios de inclusão para o ensaio com sertralina	18
4.1.3. Critérios de exclusão para o ensaio com sertralina	18
4.1.3. Delineamento do ensaio com sertralina	18
4.1.4. Equipe do estudo com sertralina	19
4.2. Descrição da amostra	20
4.3. Análise dos dados	20
5. Resultados	23
5.1 Dados clínicos de gravidade inicial e evolução da amostra	24
5.2. Melhora precoce em uma semana como preditor de resposta em oito semanas	25
5.3. Melhora precoce em uma semana como preditor de remissão em oito semanas	26
5.2. Melhora precoce em duas semanas como preditor de resposta em oito semanas	28
5.2. Melhora precoce em duas semanas como preditor de remissão em oito semanas	29
6. Discussão	30
7. Conclusões	37
8. Referências	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

TDM	Transtorno Depressivo Maior
DALYs	Disability-Adjusted Life Years
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rate Scale
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
DSM- IV	Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder 4° edição
SCID-I/P	Entrevista Clínica Estruturada para transtornos do eixo I do DSM IV
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
ISBD	International Society of Bipolar Disorder
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Procedimentos a cada visita no ensaio clínico com sertralina

Tabela 2 - Número de participantes, idade e sexo em cada grupo.

Tabela 3 - Gravidade inicial, melhora precoce em uma ou duas semanas e desfecho em oito semanas em cada grupo.

Tabela 4 – Valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade, especificidade e acurácia da melhora precoce em uma semana como preditor de resposta em oito semanas em cada grupo.

Tabela 5 – Valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade, especificidade e acurácia da melhora precoce em uma semana como preditor de remissão em oito semanas em cada grupo.

Tabela 6 – Valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade, especificidade e acurácia da melhora precoce em duas semanas como preditor de resposta em oito semanas em cada grupo.

Tabela 7 – Valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade, especificidade e acurácia da melhora precoce em duas semanas como preditor de remissão em oito semanas em cada grupo.

Resumo

Fernandes FS. Melhora precoce e resposta no tratamento antidepressivo [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

O estudo teve como objetivos avaliar a melhora precoce em uma e duas semanas no tratamento com quatro diferentes antidepressivos e placebo, assim como avaliar as medidas de acurácia da melhora precoce como preditor de resposta e remissão em oito semanas de tratamento em pacientes com TDM. Poucos estudos fizeram essa comparação. Para a análise foram utilizadas amostras de bancos de dados de quatro ensaios clínicos com dados de resposta ao tratamento com sertralina (n=50), venlafaxina (n=67), mirtazapina (n=28), fluoxetina (n=17), placebo (n=42). Todos pacientes foram avaliados pela escala de avaliação de Hamilton de 17 itens ao início do tratamento e após uma, duas e oito semanas. A ocorrência da melhora precoce foi avaliada de seis formas, utilizando-se os pontos de corte sugeridos pelo relatório da força tarefa da ISBD para avaliação de curso e desfecho. As variáveis relativas à melhora precoce estão relacionadas a seguir: (a) melhora precoce em uma semana $\geq 25\%$; (b) melhora precoce em uma semana $\geq 25\%$ e $< 50\%$; (c) melhora precoce em uma semana $\geq 50\%$; (d) melhora precoce em duas semanas $\geq 25\%$; (e) melhora precoce em duas semanas $\geq 25\%$ e $< 50\%$; (f) melhora precoce em duas semanas $\geq 50\%$. As variáveis de desfecho testadas quanto a associação com melhora precoce foram duas: (a) resposta em oito semanas (melhora $\geq 50\%$); (b) remissão em oito semanas ($\text{HAM-D-17} \leq 7$). Para cada par de variáveis foram calculados o valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade, especificidade e acurácia. A associação foi testada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher. Em todos os grupos houve porcentagem considerável de pacientes que apresentaram melhora precoce em uma ou duas semanas, com destaque para mirtazapina, em que 53,57% dos pacientes apresentaram algum tipo de melhora precoce em uma semana e 71,43% dos pacientes apresentaram melhora precoce em duas semanas. Ao final de duas semanas o grupo que apresentou maior taxa de

melhora precoce foi o grupo tratado com venlafaxina (73,13%). Foi encontrada associação da melhora precoce em uma semana com resposta em oito semanas ao nível de significância de 5% no grupo tratado com mirtazapina e no grupo que reúne todos antidepressivos. No grupo tratado com mirtazapina a melhora precoce maior ou igual a 25% tem alto valor preditivo positivo (0,94), porém baixo valor preditivo negativo (0,58). A melhora precoce em uma semana está associada à remissão em oito semanas nos tratamentos com venlafaxina e mirtazapina. Os resultados mais consistentes ocorreram no teste da associação entre melhora precoce em duas semanas e resposta em oito semanas, na qual foi encontrada associação entre as variáveis em todos os antidepressivos (exceção à fluoxetina). A melhora precoce com Mirtazapina foi a que apresentou o maior valor preditivo positivo e a melhor medida de acurácia, de 0,86, resultado mais consistente em toda a amostra analisada. Com placebo foi encontrada associação entre melhora precoce maior que 50% e resposta em oito semanas. O baixo valor preditivo positivo indica que essa melhora sustenta-se em oito semanas menos do que nos grupos tratados com antidepressivo. O valor preditivo negativo foi de 0,81, o maior entre todos os grupos, significando que quando há melhora com placebo, em geral ela ocorre em até duas semanas. Nos testes da melhora precoce em duas semanas como preditor de remissão foram encontrados resultados mais significativos na melhora precoce maior que 50% com diferentes acurácias em cada grupo. O antidepressivo com resultados mais robustos foi a mirtazapina, com uma acurácia de 0,86. Tanto no grupo tratado com mirtazapina quanto no grupo tratado sertralina tivemos altos valores preditivos negativos, respectivamente 0,89 e 0,83, indicando que ausência de melhora rápida maior que 50% diminui muito as chances de remissão.

Descritores: transtorno depressivo; depressão; antidepressivos; fluoxetina; cloridrato de venlafaxina; sertralina.

Abstract

Fernandes FS. Early improvement and response in antidepressant treatment [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

This study aimed to evaluate the early improvement in one and two weeks' treatment with four different antidepressants and placebo, as well as evaluate the measures of accuracy of early improvement as a predictor response and remission in eight weeks of treatment with TDM patients. Few studies have done this comparison. For this analysis, data samples from four clinical trials with treatment response with sertraline (n = 50), venlafaxine (n = 67), mirtazapine (n = 28), fluoxetine (n = 17), placebo (n = 42). All patients were evaluated at baseline on the 17 item Hamilton Rating Scale of Depression (HAM-D 17) in the beginning of the treatment and after one, two and eight weeks. The occurrence of early improvement was evaluated in six ways, using the cut-off points suggested by the ISBD task force report for course and outcome evaluation. The variables related to early improvement are listed below: (a) early improvement in one week $\geq 25\%$; (b) early improvement in one week $\geq 25\%$ and $<50\%$; (c) early improvement in one week $\geq 50\%$; (d) early improvement in two weeks $\geq 25\%$; (e) early improvement in two weeks $\geq 25\%$ and $<50\%$; (f) early improvement in two weeks $\geq 50\%$. The outcome variables tested in association with early improvement were two: (a) response at eight weeks (improvement $\geq 50\%$); (B) remission in eight weeks (HAM-D-17 ≤ 7). For each pair of variables were calculated the positive predictive value, negative predictive value, sensitivity, specificity and accuracy. The association was tested by Pearson's chi-square test or by Fisher's exact test. In all groups, there was considerable percentage of patients that achieved early improvement in one or two weeks, especially mirtazapine, in which 53.57% of the patients achieved early improvement in one week and 71.43% of the patients achieved early improvement in two weeks. At the end of two weeks the group that presented the highest rate of early improvement was the group treated with venlafaxine (73.13%). We found an association of early improvement in one week with an 8-week response at a significance level of 5% in the mirtazapine group. In the group treated with mirtazapine,

early improvement greater than or equal 25% had high PPV (0.94), but low NPV (0.58). The early improvement in 1 week was associated to the 8 weeks remission on treatments with venlafaxine and mirtazapine. The most consistent results occurred on the association test between early improvement in two weeks and response in eight weeks, where an association between variables in all antidepressants (except fluoxetine) was found. Mirtazapine was the antidepressant that presented the highest VPP and the best measures of accuracy, of 0,86, the most consistent of all sample analyzed. With placebo, an association was found between early improvement higher than 50% and response in eight weeks. The low VPP indicates that this improvement sustains itself in eight weeks less than groups treated with antidepressant. VPP was 0,81, the highest among all groups, meaning that when there is improvement with placebo, in general it occurs in up to two weeks. Less robust results were found for the early improvement in two weeks as a remission predictor. In the tests of early improvement in two weeks as a predictor of remission, more significant results were found in early improvement higher than 50% with different accuracies in each group. The antidepressant with the most robust results was mirtazapine, with an accuracy of 0,86. Both in the group treated with mirtazapine and the one treated with sertraline, we had high VPN, 0,89 and 0,83 respectively, indicating that the lack of quick improvement higher than 50% diminishes the chances of remission significantly.

Descriptors: Depressive disorder; depression; antidepressants agents; fluoxetine; venlafaxine hydrochloride; sertraline

1. Introdução

1. Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) está entre os transtornos psiquiátricos mais prevalentes e sem dúvida é o mais impactante em saúde pública. O estudo *São Paulo Megacity Mental Health Survey* encontrou 16,8% a prevalência de TDM ao longo da vida, a maior entre todos os transtornos psiquiátricos (1). Artigo de revisão brasileiro encontrou as prevalências de TDM na vida, no ano e no mês respectivamente 16,8%, 7,1% e 4,5% (2). O TDM tem enorme importância como causa de incapacitação e no aumento da mortalidade, seja por causas naturais ou não naturais. Para avaliação do impacto na incapacitação, um dado importante é o *disability-adjusted life years* (DALYs) que é quantificação dos anos que a pessoa vive incapaz em consequência da doença. O TDM é a principal causa de DALYs entre todas as morbidades avaliadas, sendo responsável por 24,5% do total de DALYs entre os transtornos psiquiátricos e neurológicos (3).

Entre as causas de tamanho impacto do TDM estão o caráter multissistêmico do transtorno, sua cronicidade e alguns desafios ainda não superados no tratamento da depressão. O TDM é uma condição heterogênea que responde de forma variável a uma ampla gama de tratamentos. Não foi identificado até o momento um biomarcador confiável ou mesmo características clínicas que possam prever de forma confiável a resposta ou não a qualquer forma de tratamento (4). A ausência de preditores de resposta é uma das dificuldades no tratamento do TDM. Um tratamento inicial de primeira linha para o TDM pode falhar em 50% dos casos (5). Considerando que o objetivo é a remissão do paciente - não apenas a resposta, ou seja, melhora de 50% - o número de falhas em um primeiro ensaio pode ainda ser maior. A remissão deve ser a meta pois os sintomas residuais levam a sofrimento, perdas e aumento da cronicidade e do risco de recorrências. Até 50% dos pacientes vão apresentar recorrência dos episódios depressivos (6).

1.1 Latência para resposta e melhora precoce

Uma meta não ainda alcançada no tratamento da depressão é a latência para a resposta. Essa é uma questão em aberto e tão antiga quanto o próprio tratamento com antidepressivos (7). Medicamentos antidepressivos podem requerer semanas

antes de apresentar o efeito terapêutico de resposta. Essa demora na resposta antidepressiva pode ser altamente problemática, porque o paciente está exposto ao sofrimento, à incapacitação, aos custos diretos e indiretos e riscos que o TDM causa (8). Contudo há falta de um amplo consenso quanto ao atraso de início do efeito terapêutico dos antidepressivos. O postulado clínico de que são necessárias duas semanas de terapia com antidepressivos antes de um início de ação nunca foi convincentemente confirmado e atualmente há dados que refutam essa hipótese (9).

Outra questão importante é quando definir falência de um ensaio terapêutico e como mudar o tratamento. Algumas revisões recomendam ajustes de dose a cada duas semanas e que devemos esperar um tempo maior antes de mudar o tratamento devido uma resposta insuficiente. Apesar dessas recomendações, quando e como mudar a estratégia de tratamento ainda é uma questão que merece ampla discussão. Para se obter a resposta terapêutica máxima, tipicamente são necessárias algumas semanas de tratamento antidepressivo. As diretrizes mais recentes da *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT/2016) recomendam reavaliação e ajuste de dose a cada duas semanas, mas destacam que podem ser necessárias até doze semanas para a ação plena do antidepressivo (10). Apesar do intervalo de tempo para uma ação plena ser considerável, é preciso fazer distinção clara entre o tempo necessário para a máxima ação terapêutica e o tempo para o início da melhora. O início precoce da ação antidepressiva é bem documentado e citado há muito tempo, porém seu valor prognóstico tem sido discutido atualmente. Angst, em 1970, já sugeria que a latência de ação do antidepressivo não passava de um mito. Segundo Montgomery a crença na latência para início da ação antidepressiva da medicação é alimentada pela confusão de conceitos, tais como: melhora precoce, resposta parcial, resposta ao tratamento e remissão (11). As definições mais usadas em ensaios clínicos nos transtornos de humor, e que foram usadas nesse estudo, são aquelas formalizadas pelo relatório da força da tarefa da Sociedade Internacional de Transtorno Bipolar (ISBD) para nomenclatura de curso e desfecho nos transtornos bipolares, que define a resposta parcial como melhora maior ou igual a 25% e menor que 50% em relação à pontuação na escala de avaliação de gravidade na linha de base, resposta como melhora maior ou igual a 50% e remissão como pontuação menor ou igual a sete na escala de avaliação de gravidade na escala de avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens (HAMD-17) (12). Quanto ao tempo, será

considerada precoce a melhora que ocorrer em até duas semanas de tratamento. A importância da avaliação da melhora em até duas semanas é corroborada pela totalidade dos estudos que avaliam a melhora precoce e já foi integrada às principais diretrizes de tratamento, tais como o CANMAT e as diretrizes britânicas para psicofarmacologia (10, 13).

A melhora precoce no tratamento antidepressivo é desejável pela abreviação do sofrimento, perdas e prejuízos decorrentes do TDM. Além disso, o risco de ideação suicida ou suicídio efetivado, por exemplo, são minimizados entre os pacientes que apresentam melhora precoce dos sintomas depressivos (14, 15). Contudo a melhora precoce não apenas minimiza riscos, mas também pode predizer o desfecho no final da fase aguda do tratamento e também nortear a estratégia terapêutica.

Apesar de a resposta precoce ser um fato e estar bem demonstrada em diversos ensaios clínicos, há lacunas pouco exploradas sobre o tema. Há poucos estudos comparando a ocorrência de melhora precoce entre os diversos antidepressivos. Da mesma forma, há poucos estudos documentando se a presença ou não de resposta precoce tem valores preditivos semelhantes para os diferentes antidepressivos. Outro aspecto pouco abordado é a arbitrariedade sobre os critérios que definem início da melhora e melhora precoce. Alguns estudos reproduzem critérios adotados previamente e não expõem análises exploratórias que justifiquem os pontos de corte adotados.

No tratamento antidepressivo temos alguns poucos preditores gerais e inespecíficos de resposta ao tratamento. Temos também uma quase total escassez de preditores específicos que possam nortear a escolha terapêutica inicial ou qual estratégia usar no caso de falência de resposta ao primeiro antidepressivo (16). Essa lacuna impõe a busca por novos preditores com algum grau de confiabilidade. A presença ou ausência da melhora precoce pode ser um preditor sem custo e de fácil avaliação em todos pacientes nas primeiras semanas do tratamento, sendo um dado valioso na decisão da estratégia terapêutica. Existem poucos estudos que avaliam comparativamente a ocorrência da melhora precoce em diferentes antidepressivos.

Nesse estudo avaliamos a ocorrência ou não de melhora precoce em uma e duas semanas de tratamento em quatro ensaios clínicos com antidepressivos realizados no Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) do Instituto e Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São

Paulo. Além de avaliarmos a presença de resposta precoce, foi realizada análise exploratória, avaliando-se os valores preditivos positivo e negativo, sensibilidade, especificidade e acurácia da melhora precoce, como preditor de resposta e remissão ao final de oito semanas de tratamento.

2. Revisão da literatura

2. Revisão da literatura

A grande maioria dos ensaios com antidepressivos não foi desenhada para avaliação de melhora precoce como objetivo primário. O primeiro estudo com esse objetivo avaliou o valor preditivo da melhora precoce com amitriptilina e nortriptilina em duas amostras de pacientes, encontrando resultados contraditórios (17). Estudos semelhantes foram feitos e continuam sendo reproduzidos até hoje, mostrando o início da ação antidepressiva, distinguindo-se do placebo, na 1ª ou 2ª semana de tratamento (18, 19). O primeiro estudo que avaliou a resposta precoce em período inferior a duas semanas mostrou significativa diferença na resposta ao tratamento com paroxetina e placebo, mensurável na segunda semana pela *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D) e na primeira semana pela *Montgomery Asberg Depression rating Scale* (MADRS) (20), ambos instrumentos sensíveis na avaliação de resposta (21). Um estudo de metanálise de 2006 analisou um total de 8 ensaios duplo-cego randomizados controlados com placebo, com diversos antidepressivos, com um total de 7121 pacientes. Aqueles que receberam medicação ativa tiveram 50% mais chance de apresentar resposta na primeira semana e duas vezes mais chance em duas semanas (22).

Vários estudos, utilizando diversos antidepressivos, mostraram que a presença de resposta precoce pode ser um bom preditor de desfecho favorável ao final da fase aguda de tratamento (6 ou 8 semanas de tratamento) (23). Um estudo de metanálise que revisou 41 ensaios clínicos simples ou duplo-cego incluindo um total de 6562 pacientes mostrou que a melhora precoce, definida como a redução de 20% do escore da HAM-D-17 em 2 semanas, esteve associada com resposta sustentada e remissão (definida como HAM-D-17 ≤ 7) com alta sensibilidade (81% e 87% respectivamente) (24).

A melhora precoce como fator preditor de bom prognóstico pode ser estudada assumindo-se um ponto de corte arbitrário. Nos estudos que realizam análises exploratórias, por exemplo, são testados diversos valores. Uma análise post-hoc de dois ensaios clínicos idênticos com imipramina e venlafaxina utilizou os pontos de corte de 15, 20, 25 e 30%. Após a construção da curva ROC foi encontrado o ponto de corte de 25% com valores aceitáveis de sensibilidade e especificidade (25, 26). A melhora precoce de 20% também foi um valor que encontrou boa consistência nos

estudos, sendo atualmente citado nas diretrizes de tratamento do TDM (10, 13). Um estudo de metanálise fez o caminho inverso para avaliar essa questão no tratamento com desvenlafaxina. Foram analisados dados de 6 estudos duplo-cego com um total de 1207 pacientes. Ao invés de estabelecer os valores de corte para a resposta precoce, foram estabelecidos quatro pontos de corte para o desfecho ao final de oito semanas: melhora maior ou igual 45%, 50%, 65% e valor da HAM-D de 17 itens menor ou igual a 7. Foi usado modelo de regressão logística para encontrar valores preditores de melhora em duas e três semanas. Os valores de melhora precoce encontrados como bons preditores para os desfechos estipulados foram de 20 a 30% em duas semanas e 28 a 41% em três semanas (27).

Há poucos estudos que comparam a ocorrência e, sobretudo, o valor preditivo da melhora precoce para diferentes antidepressivos. Um estudo que comparou a ocorrência de melhora precoce com escitalopram e outros antidepressivos encontrou taxas semelhantes com venlafaxina e taxas inferiores com citalopram, fluoxetina e sertralina. Esse estudo não avaliou o valor preditivo da melhora precoce (8). Uma comparação quanto ao padrão de resposta com o uso de escitalopram e nortriptilina encontrou melhora precoce mais frequentemente nos pacientes que receberam nortriptilina do que nos que receberam escitalopram, respectivamente 12,9% e 7,5%. A remissão subsequente ocorreu mais frequentemente com escitalopram do que com nortriptilina, respectivamente 13,6% e 6,1% (28). Uma subanálise dos dados da metanálise de Zurique comparou a ocorrência da melhora precoce e resposta com quatro antidepressivos e placebo. Encontrou taxas semelhantes de resposta precoce com oxaprolina, amitriptilina, imipramina, moclobemida e placebo. As taxas de resposta ao tratamento no final da fase aguda foram semelhantes entre os antidepressivos e maiores que placebo. O valor preditivo da melhora precoce não foi calculado nem comparado entre os diversos antidepressivos (9).

A melhora precoce parece ser preditor de bom prognóstico também em médio prazo, ao final de um ano de tratamento. Estudo de seguimento encontrou forte correlação entre a resposta ou remissão precoce e o bom prognóstico após um ano de tratamento. Um dado importante é que quanto mais aguda a melhora precoce, maior foi a probabilidade de bom prognóstico (29).

Mais recentemente outras classes de medicamentos e outras modalidades de tratamento para TDM também foram avaliadas quanto a melhora precoce e seu valor preditivo. A evolução do tratamento com sertralina e terapia cognitivo-comportamental (TCC) mostrou que a melhora precoce foi um preditor altamente sensível para resposta posterior tanto no grupo tratado com sertralina quanto no grupo tratado com TCC (76% e 82%, respectivamente) e também para remissão (70% e 75%, respectivamente). Nos pacientes sem melhora precoce tratados com sertralina e TCC houve uma menor proporção de resposta (20,9% e 5,9%, respectivamente) e remissão (18,6% e 8,8%, respectivamente) em ambos os grupos, porém expressivamente menor no grupo tratado com TCC (22).

2.1. Melhora precoce em outros transtornos e aspectos relacionados à genética

Na depressão bipolar o valor preditivo de uma não melhora precoce para uma consequente não resposta foi relatado em uma grande base de dados de ensaios clínicos, totalizando 3369 pacientes com depressão bipolar (tipos I e II). Desses, 1913 pacientes foram randomizados para compostos ativos (aripirazol, lamotrigina, olanzapina, olanzapina combinada a fluoxetina e quetiapina) e 1456 para placebo. A melhora inicial precoce foi definida como redução maior ou igual a 20% da pontuação total inicial da MADRS. Entre os pacientes que receberam compostos ativos 60% apresentaram melhora precoce (n = 1.155). Com placebo a taxa de melhora precoce foi 47% (n = 683).

As taxas de melhora precoce foram de 44% a 54% para lamotrigina, 69% para olanzapina e olanzapina combinada a fluoxetina, 75% para quetiapina e 68% para aripirazol. Os valores preditivos negativos para resposta e remissão foram semelhantes para as drogas ativas (0,77 e 0,86 para olanzapina e olanzapina combinada a fluoxetina, 0,77 / 0,79 para quetiapina, 0,74 a 0,79 para aripirazol e 0,68 a 0,74 / 0,76 a 0,83 para lamotrigina). Esses resultados indicam que pacientes que não apresentarem pelo menos 20% de melhora após duas semanas tem menores chances de atingir critérios de resposta ao final da fase aguda de tratamento.

A melhora precoce teve bom valor preditivo para resposta e remissão, com alta sensibilidade (86% e 88% respectivamente, porém com altas taxas de falsos positivos.

A ausência de melhora precoce foi um preditor altamente confiável de não-resposta e não-remissão, independentemente de o doente receber um fármaco ativo ou placebo (30).

No tratamento de episódios maníacos a melhora rápida dos sintomas em uma semana de tratamento com olanzapina ou risperidona foi um bom preditor de resposta ao tratamento. Uma correlação ainda mais forte ocorre com a ausência de melhora precoce e subsequente falha no tratamento (31).

A melhora precoce com o uso de antipsicóticos e seu valor preditivo também é uma preocupação nos transtornos psicóticos. Uma metanálise que reuniu 34 estudos encontrou que a ausência de melhora em duas semanas teve um valor preditivo positivo de 90% e especificidade de 86% (32). Esse conceito e análise tem mostrado solidez nos mais diferentes tratamentos, inclusive na terapia cognitivo comportamental (33).

Alguns poucos estudos não reproduzidos têm encontrado fatores genéticos associados à melhora precoce. Com relação aos antipsicóticos nos transtornos psicóticos, polimorfismos na expressão do receptor D2 e na proteína de interação (34, 35) e polimorfismos no gene transportador de serotonina estão relacionados à baixa melhora precoce (36). No transtorno depressivo maior os polimorfismos 5HTT-LPR, rs25531, e val108/58Met COMT foram associados com baixa resposta à fluoxetina em 4 semanas (37).

3. Objetivos

3. Objetivos

- Avaliar a melhora precoce em uma e duas semanas no tratamento com quatro diferentes antidepressivos e placebo;
- Avaliar os valores preditivos positivo e negativo, sensibilidade e especificidade da melhora precoce em relação à resposta e remissão em oito semanas de tratamento, para quatro diferentes antidepressivos e placebo em pacientes com TDM.

Hipóteses

- a) Uma redução de 25% no escore da escala de gravidade HAM-D-17 em uma ou duas semanas é preditor de resposta (melhora de 50%) e remissão no final da fase aguda do tratamento (8 semanas).
- b) Uma redução de 50% no escore da escala de gravidade HAM-D-17 em uma ou duas semanas é preditor de remissão (pontuação menor ou igual a 7) no final da fase aguda do tratamento (8 semanas).

Formulação dessas hipóteses em linguagem estatística para avaliação de associação entre variáveis qualitativas:

H0 = a melhora em uma ou duas semanas não está associada à resposta ou remissão em 8 semanas

H1 = a melhora em uma ou duas semanas está associada à resposta ou remissão em 8 semanas

Poucos estudos verificam a ocorrência de melhora precoce em diferentes antidepressivos, assim como poucos são os estudos que trazem dados quanto à diferença na ocorrência de melhora precoce entre os antidepressivos, sobretudo entre de destaque nas atuais diretrizes de tratamento, como venlafaxina, sertralina e mirtazapina (26, 28, 38, 39).

4. Métodos

4. Métodos

4.1. Amostra utilizada na análise

Para a análise foram utilizadas amostras de bancos de dados de ensaios clínicos nacionais e internacionais desenvolvidos no Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA), tanto como centro colaborador como em ensaios clínicos próprios. Diferentes antidepressivos foram analisados. Além de dados retrospectivos de três ensaios clínicos, também foi realizado um quarto ensaio. Os ensaios clínicos cujos dados serão analisados são citados a seguir:

a) Venlafaxina

Ensaio clínico duplo cego, randomizado, multicêntrico, patrocinado, comparando a eficácia de venlafaxina e amitriptilina em pacientes ambulatoriais (40). Foram analisados os dados do tratamento com venlafaxina. Nesse ensaio foram incluídos pacientes de 18 a 55 anos, de ambos os sexos, com pontuação mínima de 20 pontos na escala HAM-D-21 itens (depressão moderada a grave). Nesse ensaio tivemos acesso apenas aos dados do tratamento com venlafaxina, que foram analisados nesse estudo.

Abstract

The purpose of this study was to compare the efficacy and tolerability of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. This was an 8-week, multicentre, randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and amitriptyline. Outpatients with DSM-IV major depression, a minimum score of 20 on the 21-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), and depressive symptoms for at least 1 month were eligible. Patients were randomly assigned to venlafaxine or amitriptyline, both drugs titrated to a maximum of 150 mg/day until study day 15. The primary efficacy variables were the final on-therapy scores on the HAM-D, Montgomery–Asberg Depression Rating Scale and Clinical Global Impression severity scales. Data were evaluated on an intent-to-treat basis using the LOCF method. One hundred and 16 patients

were randomized, and 115 were evaluated for efficacy. Both drugs showed efficacy in the treatment of depression with or without melancholia. No significant differences were noted between treatments for any efficacy parameter. However, significantly ($p < 0.05$) more patients in the amitriptyline group had at least one adverse event. These results should support the efficacy and tolerability of venlafaxine in comparison with amitriptyline for treating major depression with or without melancholia.

b) Mirtazapina

Ensaio clínico duplo cego, randomizado, unicêntrico, patrocinado, comparando a eficácia de mirtazapina e fluoxetina em pacientes com depressão grave (41). Os pacientes nesse estudo tinham entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos, que apresentavam escores na escala HAM-D-17 itens maior ou igual a 25 pontos. Nesse ensaio tivemos acesso apenas aos dados do tratamento com mirtazapina, que foram analisados nesse estudo.

Abstract

Depression is a major global problem associated with large medical, sociological and economic burdens. Mirtazapine (Remeron, Organon NV, The Netherlands) is an antidepressant with a unique mechanism of action that has similar or superior efficacy to TCAs and SSRIs in moderate-to-severe depression. However, this agent has not yet been tested in patients with severe depression alone. To compare the antidepressant efficacy and tolerability of mirtazapine and fluoxetine and their effects on anxiety and quality of life in patients with severe depression (≥ 25 points on the first 17 items of the Hamilton Depression Rating Scale [HDRS-17]). In this double-blind study, 297 severely depressed patients were randomised to receive mirtazapine 15-60 mg/day ($n = 147$) or fluoxetine 20-40 mg/day ($n = 152$) for 8 weeks. 294 subjects were actually treated and 292 included in the intent-to-treat population. Symptom severity was measured by the HDRS-17, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and Clinical Global Impression (CGI) rating scale. Quality of life was self-assessed by patients using the Leeds Sleep Evaluation Questionnaire and the Quality of Life, Enjoyment and Satisfaction

Questionnaire. Adverse events were recorded throughout the study. No statistically significant differences were noted between the two groups in change from baseline HDRS-17 score at any time point; both treatments were associated with large (approximately 15 points) decreases by study end. However, more mirtazapine-treated patients tended to exhibit a $\geq 50\%$ decrease in HDRS score (significant at day 7; 9.0% vs 0.7%, $p = 0.002$). Significant differences in favour of mirtazapine were also observed at day 14 for changes in MADRS scores (-10.9 vs -8.5, $p = 0.006$) and the proportion of patients with $\geq 50\%$ decrease in MADRS score (21.4% vs 10.9%, $p = 0.031$). On the CGI, the proportion of 'much/very much improved' patients tended to be greater with mirtazapine (significant at day 7; 9.7% vs 3.4%, $p = 0.032$). No significant between-group differences were observed for the majority of quality-of-life measures. However, mirtazapine produced significantly better improvements on 'sleeping assessment 1' (14.9 $\pm$ 5.2 vs 13.7 $\pm$ 5.4, $p = 0.028$) and 'sleeping assessment 2' ($p = 0.013$) than fluoxetine. Both agents were generally well tolerated but mirtazapine-treated patients experienced a mean weight gain of 0.8 $\pm$ 2.7 kg compared with a mean decrease in weight of 0.4 $\pm$ 2.1 kg for fluoxetine-treated patients ($p < 0.001$). Mirtazapine is as effective and well tolerated as fluoxetine in the treatment of patients with severe depression.

c) Fluoxetina e placebo

Ensaio clínico duplo cego, randomizado, unicêntrico, independente e não patrocinado, comparando a eficácia de *hypericum perforatum*, fluoxetina e placebo em pacientes com depressão leve a moderada (42). Nesse ensaio foram incluídos pacientes de 18 a 75 anos, de ambos os sexos, com depressão leve a moderada (pontuação na escala HAM-D-21 entre 10 e 24). Para esse estudo foram utilizados dados do tratamento com fluoxetina e placebo.

Abstract

Hypericum perforatum has demonstrated antidepressant efficacy when compared to placebo, but comparisons with other antidepressants remain

controversial. We assessed the efficacy and safety of Hypericum perforatum in comparison with fluoxetine, in a 8-week double-blind trial in patients with mild to moderate depression. Seventy-two outpatients were randomly assigned to receive Hypericum perforatum 900 mg/day, fluoxetine 20 mg/day or placebo. Efficacy measures included the HAM-D21 scale, the Montgomery-Asberg Rating Scale, and the Clinical Global Impression. Safety was assessed with the UKU Side Effect Rating Scale. Intention-to-treat analysis showed no differences between the mean scores of the three groups. In the analyses of observed cases, patients receiving Hypericum perforatum had the lowest remission rates (12%, $p = 0.016$) compared to fluoxetine (34.6%) and placebo (45%). Hypericum perforatum was less efficacious than both fluoxetine and placebo. Both drugs were safe and well-tolerated. Larger trials are needed for definite conclusions.

d) Sertralina

Foram recrutados novos pacientes com diagnóstico de TDM, na vigência de episódio depressivo maior segundo o DSM-IV-TR (APA, 2000), de gravidade moderada a grave (pontuação maior ou igual a 15 na escala HAM-D-17 itens). Esses pacientes foram incluídos em ensaio clínico com sertralina.

O tamanho da amostra foi estimado a partir dos dados disponíveis quanto a ocorrência de melhora precoce com venlafaxina (tabela 3). Considerando que 38,8% apresentarão resultados positivos em 1 semana e que desses cerca de 73,13% terão resposta ao tratamento em 8 semanas, estima-se que um tamanho amostral de 50 pacientes tem poder de aproximadamente 80% para detectar associação entre a melhora precoce e a resposta, considerando o teste qui-quadrado para associação ao nível de significância de 5%.

4.1.1. Aspectos éticos e legais do ensaio com sertralina

Os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto e o termo de consentimento foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo. O estudo obedeceu as recomendações da Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989). Este estudo está registrado no Clinicaltrials.gov (NCT02268487).

4.1.2. Critérios de inclusão para o ensaio com sertralina

- Diagnóstico de TDM na vigência de episódio depressivo segundo o DSM-IV-TR (APA, 2000), sem características psicóticas, baseado na avaliação clínica e confirmado pela entrevista clínica estruturada SCID-I/P (FIRST ET AL, 2002).
- Idade entre 18 e 60 anos no momento do consentimento livre e esclarecido.
- Pontuação total na escala HAMD-17 ≥ 14 na Visita 0.
- Ter pontuação ≥ 2 no item 1 da escala HAMD-17.

4.1.3. Critérios de exclusão para o ensaio com sertralina

- Qualquer condição adicional do Eixo I do DSM-IV-TR além do TDM (exceto dependência de nicotina, cafeína ou fobia específica).
- Transtorno do Eixo II que, no julgamento do investigador, possa interferir nas avaliações.
- Mulheres que estejam grávidas ou amamentando.
- Escore maior ou igual a 3 no item suicídio HAM-D ou risco de suicídio a critério clínico.
- Condição médica não tratada ou instável (a critério clínico)
- Tratamento com qualquer medicamento psicotrópico, havendo possibilidade de wash-out
- Alteração laboratorial de relevância clínica (critério do investigador).

4.1.3. Delineamento do ensaio com sertralina

Os candidatos foram avaliados por médico psiquiatra com experiência em transtornos do humor quanto ao diagnóstico e demais critérios de inclusão.

Após avaliação de triagem foi fornecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e agendada a visita inicial (V-1).

Na V-1, após discussão e assinatura do TCLE, foi aplicado SCID-I/P para confirmação diagnóstica e dos critérios de inclusão. Após confirmação dos critérios de inclusão, era agendada a visita inicial (V0) para início do tratamento com sertralina, na dose inicial de 50mg, com incrementos de doses de 50mg a cada visita segundo critério clínico de eficácia e tolerabilidade. As visitas se davam com uma semana (V1), duas semanas (V2), quatro semanas (V3) e oito semanas (V4). Para avaliação da eficácia e tolerabilidade, a cada visita era aplicada a escala HAM-D-17 e a escala de avaliação de efeitos colaterais UKU (43). Os procedimentos realizados em cada visita são descritos na tabela 2.

Tabela 1 – Procedimentos a cada visita no ensaio clínico com sertralina

Avaliações	V-1	V 0	V 1	V 2	V 3	V 4
TCLE						
Atendimento Clínico						
SCID						
HAM-D 17						
UKU						

4.1.4. Equipe do estudo com sertralina

A equipe foi constituída por cinco médicos psiquiatras que realizavam avaliação inicial, confirmação diagnóstica e o atendimento médico (avaliação de efeitos colaterais e tolerabilidade, avaliação clínica e incrementos de dose). A equipe de avaliadores era composta por três psicólogos que realizavam a aplicação das escalas de avaliação de eficácia de forma independente. Os avaliadores receberam treinamento para aplicação das escalas antes do início do estudo e durante o estudo para manter a confiabilidade entre avaliadores.

4.2. Descrição da amostra

Em todos os ensaios os pacientes apresentavam episódio depressivo maior segundo critérios DSM-IV ou DSM-IV-TR. A tabela 1 mostra o número de pacientes, idade (média e desvio padrão) e proporção entre os sexos em cada amostra.

Tabela 2 – Número de participantes, idade média desvio padrão e proporção dos sexos em cada uma das amostras.

(%)	N	IDADE		SEXO
		Média	DP	Fem
Sertralina	50	41,98	11,17	66,00
Venlafaxina	67	40,64	10,92	72,00
Mirtazapina	28	39,14	11,04	71,42
Fluoxetina	17	40,00	11,00	80,00
Placebo	42	41,00	14,97	83,33

N: número de pacientes; DP: desvio padrão; Fem: feminino;
AD: antidepressivo

As idades médias e os desvios-padrões foram parecidos descritivamente entre os grupos. Houve variação quanto à proporção entre os sexos. Os grupos que receberam tratamento com sertralina, venlafaxina e mirtazapina apresentaram proporções parecidas e próximas à esperada pela incidência do transtorno entre os sexos, respectivamente 66%, 72% e 71,42%. Nos grupos tratados com fluoxetina e placebo a proporção de mulheres foi maior, respectivamente 80% e 83,33%. Quanto ao tamanho da amostra houve uma variação significativa no número de participantes em cada amostra, desde 17 participantes para fluoxetina até 67 para venlafaxina.

4.3. Análise dos dados

Avaliamos a ocorrência de melhora precoce, resposta ou remissão em cinco grupos (sertralina, venlafaxina, mirtazapina, fluoxetina e placebo). Todos pacientes foram avaliados pela escala de avaliação HAM-D ao início do tratamento e após uma,

duas e oito semanas. Nos ensaios que utilizaram a escala HAM-D de 21 itens, consideramos apenas os primeiros 17 itens para a análise.

A ocorrência da melhora precoce foi avaliada de seis formas, utilizando-se os pontos de corte sugeridos pelo relatório da força tarefa da ISBD para avaliação de curso e desfecho (12). As variáveis relativas à melhora precoce estão relacionadas a seguir:

- Melhora precoce em uma semana $\geq 25\%$
- Melhora precoce em uma semana $\geq 25\%$ e $< 50\%$ (resposta parcial)
- Melhora precoce em uma semana $\geq 50\%$ (resposta)
- Melhora precoce em duas semanas $\geq 25\%$
- Melhora precoce em duas semanas $\geq 25\%$ e $< 50\%$ (resposta parcial)
- Melhora precoce em duas semanas $\geq 50\%$ (resposta)

As variáveis de desfecho que foram testadas em sua associação com a melhora precoce foram duas:

- Resposta em oito semanas (melhora $\geq 50\%$)
- Remissão em oito semanas ($\text{HAM-D-17} \leq 7$) (44)

A partir da combinação dessas variáveis dicotômicas foram geradas dez tabelas de referência cruzada (tabelas de contingência) para cada um dos grupos analisados:

- Tratamento com sertralina (n=50)
- Tratamento com venlafaxina (n=67)
- Tratamento com Mirtazapina (n=28)
- Tratamento com Fluoxetina (n=17)
- Tratamento com placebo (n=42)

Em cada uma das tabelas de referência cruzada foram calculados o valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), sensibilidade, especificidade e acurácia. As definições de VPP, VPN, sensibilidade (S), especificidade (E) e acurácia (A) são habitualmente usadas para avaliar a predição de testes diagnósticos.

Contudo tais medidas podem ser utilizadas como medidas de acurácia na avaliação de qualquer valor preditivo, não apenas testes diagnósticos. Para isso o cálculo deve ser adaptado tal qual apresentado a seguir. Essas definições são utilizadas desde os primeiros estudos que avaliaram resposta precoce (45).

$$\text{VPP} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes com melhora precoce e com desfecho favorável}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes com melhora precoce}}$$

$$\text{VPN} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes sem melhora precoce e sem desfecho favorável}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes sem melhora precoce}}$$

$$\text{S} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes com melhora precoce e com desfecho favorável}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes com desfecho favorável}}$$

$$\text{E} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes sem melhora precoce e sem desfecho favorável}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes sem desfecho favorável}}$$

$$\text{A} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes nos quais a melhora precoce predisso o desfecho}}{\text{N}^\circ \text{ total de pacientes}}$$

Para avaliar a associação entre as variáveis dicotômicas foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson quando todas as caselas da tabela de contingência possuíam contagem maior ou igual cinco. Caso contrário o teste exato de Fisher foi utilizado.

5. Resultados

5. Resultados

5.1 Dados clínicos de gravidade inicial e evolução da amostra

A pontuação média inicial e o desvio padrão foram descritivamente semelhantes para os grupos tratados com sertralina e venlafaxina, indicando depressão moderada. A pontuação média inicial do grupo tratado com mirtazapina indicou depressão grave. Nos grupos tratados com fluoxetina e placebo a pontuação média inicial indicou depressão leve. Esses dados encontram-se na tabela 3.

A porcentagem dos pacientes que apresentam melhora precoce nos pontos de corte adotados foi diferente entre os grupos. Em todos os grupos houve porcentagem considerável de pacientes que apresentaram melhora precoce em uma ou duas semanas, com destaque para mirtazapina, que apresentou a maior taxa de resposta precoce em uma semana, e venlafaxina, que apresentou a maior taxa de resposta em duas semanas. Uma porcentagem considerável de pacientes teve melhora precoce usando placebo, porém as taxas de resposta e remissão ao final de oito semanas foram baixas. Quanto à melhora maior que 25% em uma semana, mirtazapina teve a maior taxa, seguido por venlafaxina e sertralina. Fluoxetina apresentou a menor taxa de melhora precoce entre os antidepressivos. A melhora precoce mais frequente em uma e duas semanas foi entre 25% e 50% em todos antidepressivos, com destaque para mirtazapina, que apresentou a melhor taxa. Em duas semanas a taxa de pacientes que apresentaram melhora precoce foi mais parecida entre os antidepressivos, 32,14% para mirtazapina e 28% para sertralina.

As maiores taxas de resposta ao final de oito semanas aconteceram com mirtazapina e venlafaxina, seguidos por fluoxetina, sertralina e placebo. Quanto à remissão, a maior taxa aconteceu no grupo tratado com venlafaxina, seguido por fluoxetina, mirtazapina, placebo e sertralina. Os dados completos da pontuação média inicial, porcentagem de melhora precoce para os pontos de corte adotados em uma e duas semanas e as taxas de resposta e remissão em oito semanas encontram-se na tabela 3. Para cada antidepressivo estão contemplados na tabela os seguintes grupos: pacientes que apresentaram melhora precoce maior ou igual a 25% (totalidade dos pacientes que apresentaram melhora precoce) e dois subgrupos, que são os

pacientes que apresentaram melhora precoce entre 25% e 50% e aqueles que apresentaram melhora precoce maior ou igual a 50%.

Tabela 3 – Gravidade inicial, melhora precoce em uma ou duas semanas e desfecho em 8 semanas em cada grupo

	HAM-D-Baseline		Melhora precoce em 1 semana (%)			Melhora precoce em 2 semanas (%)			8 semanas (%)	
	Média	DP	≥ 25%	≥ 25% resp > 50%	≥ 50%	≥ 25%	≥ 25% resp > 50%	≥ 50%	Resposta	Remissão
Sertralina	19,96	4,07	36,00	20,00	16,00	56,00	28,00	28,00	42,00	28,00
Venlafaxina	19,81	5,76	38,81	23,88	14,93	73,13	32,84	40,30	67,16	56,72
Mirtazapina	26,57	1,38	53,57	42,86	10,71	71,43	39,26	32,14	71,43	32,14
Fluoxetina	14,00	4,00	29,41	11,76	17,65	58,82	23,53	35,29	47,06	52,94
Placebo	14,89	4,34	26,19	14,29	11,63	52,38	28,57	23,81	26,19	30,95

DP: desvio padrão; HAM-D: escala de avaliação de depressão de Hamilton; AD: antidepressivos

5.2. Melhora precoce em uma semana como preditor de resposta em oito semanas

A tabela 4 mostra os dados completos de VVP, VPN, sensibilidade e especificidade da melhora precoce em uma semana como preditor de resposta em oito semanas em cada um dos grupos, para os pontos de corte adotados. Para cada um dos antidepressivos foram realizados três testes. O primeiro teste compara os pacientes que alcançaram melhora precoce maior ou igual a 25% em uma semana com os que não alcançaram. O segundo teste compara os pacientes que alcançaram melhora precoce maior ou igual a 50% em uma semana com os que não alcançaram. O terceiro teste compara os pacientes que alcançaram melhora precoce entre 25% e 50% em uma semana com os que não alcançaram, excluindo os pacientes que alcançaram melhora maior ou igual a 50%. Nesse terceiro teste, portanto, nem todos pacientes fizeram parte da análise.

Tabela 4 – Valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade e especificidade da melhora precoce em uma semana como preditor de resposta em oito semanas em cada grupo

	VPP	VPN	S	E	A	p
Sertralina						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=50)	0,50	0,63	0,43	0,69	0,58	0,390 ^a
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=50)	0,63	0,62	0,24	0,90	0,62	0,255 ^b
Melhora precoce 25%-50% (n=42)	0,40	0,61	0,24	0,77	0,56	0,973 ^b
Venlafaxina						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=67)	0,80	0,43	0,53	0,73	0,57	0,059 ^a
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=67)	0,90	0,37	0,20	0,95	0,45	0,147 ^b
Melhora precoce 25%-50% (n=57)	0,75	0,41	0,33	0,81	0,51	0,370 ^b
Mirtazapina						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=28)	0,94	0,58	0,75	0,88	0,79	0,011^{b*}
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=28)	1,00	0,32	0,15	1,00	0,39	0,536 ^b
Melhora precoce 25%-50% (n=25)	0,92	0,54	0,65	0,88	0,72	0,030^{b*}
Fluoxetina						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=17)	0,75	0,50	0,33	0,86	0,56	0,131 ^b
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=17)	1,00	0,47	0,11	1,00	0,50	0,206 ^b
Melhora precoce 25%-50% (n=15)	0,67	0,67	0,33	0,89	0,67	0,525 ^b
Placebo						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=42)	0,36	0,77	0,36	0,77	0,67	0,437 ^b
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=42)	0,60	0,78	0,27	0,94	0,76	0,103 ^b
Melhora precoce 25%-50% (n=37)	0,17	0,77	0,13	0,83	0,68	1,000 ^b
VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; S: sensibilidade; E: especificidade; A: acurácia; a: teste qui-quadrado de Pearson; b: teste exato de Fischer; AD: antidepressivos *p $\leq 0,05$						

Foi encontrada associação da melhora precoce em uma semana com resposta em 8 semanas ao nível de significância de 5% no grupo tratado com mirtazapina. No grupo tratado com mirtazapina a melhora precoce maior ou igual a 25% e entre 25% e 50% teve alto VPP, baixo VPN e boa acurácia.

5.3. Melhora precoce em uma semana como preditor de remissão em oito semanas

A tabela 5 mostra os dados completos de VPP, VPN, sensibilidade e especificidade da melhora precoce em uma semana como preditor de remissão em oito semanas em cada um dos antidepressivos, para os pontos de corte adotados.

Tabela 5 – Valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade e especificidade e da melhora precoce em uma semana como preditor de remissão em 8 semanas em cada grupo

	VPP	VPN	S	E	A	p
Sertralina						
Melhora precoce $\geq$ 25% (n=50)	0,28	0,72	0,36	0,64	0,56	0,979 ^a
Melhora precoce $\geq$ 50% (n=50)	0,50	0,76	0,29	0,89	0,72	0,197 ^b
Melhora precoce 25%-50% (n=42)	0,10	0,70	0,09	0,72	0,56	0,404 ^b
Venlafaxina						
Melhora precoce $\geq$ 25% (n=67)	0,77	0,59	0,61	0,76	0,67	0,008^{a*}
Melhora precoce $\geq$ 50% (n=67)	0,90	0,37	0,20	0,95	0,55	0,035^{b*}
Melhora precoce 25% a 50% (n=57)	0,69	0,56	0,38	0,82	0,60	0,153 ^b
Mirtazapina						
Melhora precoce $\geq$ 25% (n=28)	0,47	0,85	0,78	0,58	0,64	0,114 ^b
Melhora precoce $\geq$ 50% (n=28)	1,00	0,76	0,33	1,00	0,79	0,026^{b*}
Melhora precoce 25% a 50% (n=25)	0,33	0,85	0,67	0,58	0,60	0,378 ^b
Fluoxetina						
Melhora precoce $\geq$ 25% (n=17)	0,60	0,64	0,43	0,78	0,63	0,294 ^b
Melhora precoce $\geq$ 50% (n=17)	1,00	0,53	0,13	1,00	0,56	0,471 ^b
Melhora precoce 25% a 50% (n=15)	0,67	0,58	0,29	0,88	0,60	0,569 ^b
Placebo						
Melhora precoce $\geq$ 25% (n=42)	0,36	0,71	0,31	0,76	0,62	0,713 ^b
Melhora precoce $\geq$ 50% (n=42)	0,60	0,73	0,23	0,93	0,71	0,162 ^b
Melhora precoce 25% a 50% (n=37)	0,17	0,71	0,10	0,81	0,62	1,000 ^b
VPP:valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; S: sensibilidade; E: especificidade; A: acurácia; ^a : teste qui-quadrado de Pearson; ^b :teste exato de Fischer; AD: antidepressivos *p $\leq$ 0,05						

Ao nível de significância de 5% a melhora precoce em uma semana está associada à remissão em 8 semanas nos tratamentos com venlafaxina e mirtazapina. No tratamento com venlafaxina houve associação nos pacientes que alcançaram melhora precoce maior ou igual a 25% e nos pacientes com melhora precoce maior que 50%. No grupo tratado com mirtazapina, ao nível de significância de 5%, houve associação entre melhora precoce maior ou igual a 50% em uma semana e remissão em oito semanas, com alta acurácia (0,79). Nesse grupo a melhora precoce aconteceu em todos pacientes que apresentaram remissão, com isso o VPP e a sensibilidade tiveram valor máximo. Os dados completos encontram-se na tabela 5.

5.2. Melhora precoce em duas semanas como preditor de resposta em oito semanas

A tabela 6 mostra os dados completos de VPP, VPN, sensibilidade e especificidade da melhora precoce em duas semanas para resposta em oito semanas, para os pontos de corte adotados. Ao nível de significância de 5%, foram encontradas associações nos pacientes tratados com todos os antidepressivos, com exceção aos tratados com fluoxetina.

Nos pacientes tratados com venlafaxina e mirtazapina foi encontrada associação entre melhora precoce e resposta em todos os pontos de corte adotados, com destaque para o grupo tratado com mirtazapina, no qual foram encontrados altos valores de acurácia.

No grupo tratado com placebo foi encontrada associação entre melhora precoce e resposta ao tratamento apenas nos pacientes que apresentaram melhora precoce maior ou igual a 50%, com baixo VPP e alto VPN. Os dados completos encontram-se na tabela 6.

Tabela 6 - Valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade e especificidade da melhora precoce em duas semanas como preditor de resposta em oito semanas em cada grupo

	VPP	VPN	S	E	A	p
Sertralina						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=50)	0,54	0,73	0,71	0,55	0,62	0,061 ^a
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=50)	0,64	0,67	0,43	0,83	0,66	0,046^{a*}
Melhora precoce 25% a 50% (n=36)	0,43	0,73	0,50	0,67	0,61	0,334 ^a
Venlafaxina						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=67)	0,69	0,78	0,89	0,45	0,70	0,016^{a*}
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=67)	0,81	0,43	0,49	0,77	0,58	0,040^{a*}
Melhora precoce 25% a 50% (n=40)	0,68	0,56	0,65	0,59	0,63	0,131^{a*}
Mirtazapina						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=28)	0,90	0,75	0,90	0,75	0,86	0,002^{b*}
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=28)	1,00	0,42	0,45	1,00	0,61	0,029^{b*}
Melhora precoce 25% a 50% (n=19)	0,82	0,75	0,82	0,75	0,79	0,024^{b*}
Fluoxetina						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=17)	0,67	0,57	0,67	0,57	0,63	0,335 ^b
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=17)	0,60	0,45	0,33	0,71	0,50	0,335 ^b
Melhora precoce 25% a 50% (n=11)	0,50	0,71	0,50	0,71	0,64	0,576 ^b
Placebo						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=42)	0,32	0,80	0,64	0,52	0,55	0,491 ^a
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=42)	0,50	0,81	0,45	0,84	0,74	0,050^{a*}
Melhora precoce 25% a 50% (n=32)	0,17	0,80	0,33	0,62	0,56	1,000 ^b

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; S: sensibilidade; E: especificidade; A: acurácia; ^a: teste qui-quadrado de Pearson; ^b: teste exato de Fischer; AD: antidepressivos *p $\leq 0,05$

5.2. Melhora precoce em duas semanas como preditor de remissão em oito semanas

A tabela 7 mostra os dados completos de VPP, VPN, sensibilidade e especificidade da melhora precoce em duas semanas como preditor de remissão em oito semanas para os pontos de corte adotados.

Tabela 7 – Valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade e especificidade da melhora precoce em duas semanas como preditor de remissão em 8 semanas em cada grupo

	VPP	VPN	S	E	A	p
Sertralina						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=50)	0,39	0,86	0,79	0,53	0,60	0,061b
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=50)	0,57	0,83	0,57	0,83	0,76	0,004a*
Melhora precoce 25% a 50% (n=36)	0,21	0,86	0,50	0,63	0,61	0,658b
Venlafaxina						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=67)	0,69	0,78	0,89	0,48	0,72	0,001b*
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=67)	0,81	0,60	0,58	0,83	0,69	0,001a*
Melhora precoce 25% a 50% (n=40)	0,55	0,78	0,75	0,58	0,65	0,054b
Mirtazapina						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=28)	0,40	0,88	0,89	0,37	0,54	0,214b
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=28)	0,78	0,89	0,78	0,89	0,86	0,001b*
Melhora precoce 25% a 50% (n=19)	0,09	0,88	0,50	0,41	0,42	1,000b
Fluoxetina						
Melhora precoce $\geq 25\%$ (n=16)	0,44	0,43	0,50	0,38	0,44	1,000b
Melhora precoce $\geq 50\%$ (n=16)	0,60	0,55	0,38	0,75	0,56	0,620b
Melhora precoce 25% a 50% (n= 11)	0,25	0,43	0,20	0,50	0,36	0,545b

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; S: sensibilidade; E: especificidade; A: acurácia; a: teste qui-quadrado de Pearson; b: teste exato de Fischer; AD: antidepressivos *p $\leq 0,05$

Ao nível de significância de 5%, há associação entre melhora precoce em 2 semanas e remissão em 8 semanas no tratamento em todos os grupos, exceto fluoxetina e placebo. Não houve associação nos pacientes que alcançaram melhora entre 25% e 50% em nenhum dos tratamentos.

Em todos os grupos a melhora precoce maior ou igual a 50% em duas semanas foi associada à remissão em oito semanas. Destacadamente foi encontrada associação entre melhora em duas semanas maior que 50% e remissão nos pacientes tratados com mirtazapina, com altos valores em todas as medidas e acurácia de 0,86.

6. Discussão

6. Discussão

Com exceção da análise de dados do grupo de pacientes tratado com sertralina, as demais foram análises *post-hoc* de banco de dados provenientes de diferentes ensaios clínicos conduzidos pelo programa de Transtornos Afetivos do Instituto e Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP. Em todos os ensaios os pacientes têm diagnóstico de episódio depressivo maior, segundo os critérios DSM-IV ou DSM-IV-TR e foram avaliados quanto à gravidade pelo mesmo instrumento (HAM-D), em intervalos adequados para a análise (início do tratamento, uma, duas e oito semanas de tratamento). A média de idade e o desvio padrão são descritivamente semelhantes. Apesar de serem amostras por conveniência, provenientes de estudos que seguiram diferentes metodologias, são comparáveis quanto aos objetivos do projeto.

Uma diferença é a proporção entre os sexos, que difere descritivamente entre as amostras. O baixo número de participantes em algumas amostras pode ser um dos fatores para que ao nível de significância de 5% não fosse verificada associação entre melhora precoce e desfecho em oito semanas em diversos testes, principalmente nos pacientes tratados com fluoxetina (n=17).

Outra diferença importante entre as amostras foi a gravidade inicial do quadro depressivo. Nos grupos tratados com sertralina e venlafaxina os pacientes apresentaram gravidade média inicial e desvio padrão descritivamente parecidos, que denotava depressão moderada. O grupo que recebeu tratamento com mirtazapina apresentou maior gravidade média inicial, compatível com depressão grave. Os grupos que receberam tratamento com fluoxetina e placebo apresentaram menor gravidade inicial média, denotando depressão leve (tabela 2). A gravidade inicial pode impactar na magnitude do efeito do tratamento antidepressivo, pois transtornos mais graves, em geral, tendem a apresentar melhora mais expressiva com o tratamento (46). A taxa de resposta no grupo tratado com mirtazapina, que tem os pacientes mais graves, foi 71,43%, a maior entre todos os grupos. Antidepressivos com boa eficácia, tais como sertralina e venlafaxina, apresentaram taxas de resposta menores do que a mirtazapina (47). No entanto, a taxa de remissão com mirtazapina foi 32,14%, enquanto que com venlafaxina foi 56,72% (tabela 3). A maior resposta e menor remissão com mirtazapina em relação à venlafaxina pode ser um resultado

influenciado pela diferença da gravidade no quadro inicial ou pode denotar diferentes padrões de resposta entre esses antidepressivos. Os grupos que receberam fluoxetina ou placebo apresentaram gravidade inicial mais leve, com alguns pacientes com pontuação próxima ao limite inferior a partir do qual se considera o quadro remitido (HAM-D igual a sete). Isso gerou a distorção de haver maior taxa de remissão (HAM-D menor ou igual a 7) do que de resposta (melhora maior ou igual a 50%) nesses grupos. Apesar das observações feitas quanto a diferença na gravidade média inicial, não há evidência de que essa diferença possa afetar o valor preditivo da melhora precoce para um desfecho favorável no final da fase aguda do tratamento, que foi o objetivo principal desse estudo.

A ocorrência da melhora precoce em uma e duas semanas diferiu entre os grupos. Considerando qualquer melhora maior que 25% em uma semana, o grupo tratado com mirtazapina teve uma taxa de melhora precoce de 53,57%, superior à taxa dos grupos tratados com venlafaxina e sertralina, respectivamente com 38,81% e 36,00%. Isso pode significar um início de ação mais rápida da mirtazapina, porém um fator que pode ter influenciado esse resultado é a maior gravidade inicial dos pacientes desse grupo. Placebo apresentou uma taxa de melhora precoce de 26,19% e fluoxetina apresentou taxa de 29,41%, ambos os grupos com pacientes de gravidade leve ao início do tratamento. A taxa de melhora precoce com placebo encontrada nessa amostra foi alta em comparação com as taxas encontradas nos grupos com tratamento ativo (22). A diferença na gravidade inicial entre os grupos pode ter contribuído para esse resultado.

Em duas semanas a taxa de pacientes que alcançaram melhora precoce foi descritivamente mais próxima entre os antidepressivos: 73,13% para venlafaxina, 71,43% para mirtazapina, 58,82% para fluoxetina, 56% e para sertralina. Entre a primeira e a segunda semana de tratamento o grupo tratado com mirtazapina foi o grupo que teve o menor aumento percentual de respondedores precoces, aumentando de 53,57% na primeira semana para 71,43% na segunda semana, apesar de ter tido a maior taxa de melhora precoce na primeira semana. O grupo tratado com venlafaxina foi o que teve maior aumento na taxa de melhora precoce da primeira para a segunda semana de tratamento, de 38,81% para 73,13%, superando a ocorrência de melhora do grupo tratado com mirtazapina. Esses dados indicam a possibilidade de que o padrão de melhora precoce com os antidepressivos pode diferir

não apenas quanto à taxa de ocorrência, mas também quanto ao padrão no tempo. O grupo tratado com Mirtazapina apresentou taxa de melhora na primeira semana maior que os demais, contudo em duas semanas o grupo tratado com venlafaxina apresentou a maior taxa de melhora. Ao final de oito semanas as taxas de resposta com mirtazapina foram maiores do que com venlafaxina, contudo as taxas de remissão foram maiores com venlafaxina, resultado esse que pode ter sido influenciado pela diferença entre as gravidades iniciais dos grupos, que era maior nos pacientes tratados com mirtazapina.

Na melhora precoce em uma semana foi verificada associação com resposta apenas no grupo tratado com mirtazapina. A melhora maior ou igual a 25% em uma semana com mirtazapina, além de ser frequente, está associada com alto valor preditivo positivo e boa especificidade para resposta em oito semanas, respectivamente 0,94 e 0,88. Restringindo a melhora precoce em uma semana ao intervalo entre 25% e 50%, o VPP e a especificidade continuam altos, respectivamente 0,92 e 0,88. Mirtazapina apresentou alta taxa de resposta precoce em uma semana (53,57%), com alto VPP e especificidade. Foi o único antidepressivo para o qual foi verificada a associação ao nível de significância de 5%, mesmo com o número de pacientes menor que os grupos tratados com venlafaxina ou sertralina.

Quando avaliamos a melhora precoce como preditor de remissão, não foi verificada associação entre melhora de 25% com remissão. A associação ocorreu apenas na melhora maior que 50% em uma semana, com VPP e especificidade de 1,00. Em resumo, melhora rápida e mais discreta (ponto corte em 25%) está fortemente associada à resposta em oito semanas, melhora rápida e mais robusta (ponto de corte 50%) está fortemente associada à remissão.

Houve associação entre melhora precoce em uma semana e remissão em oito semanas no grupo tratado com venlafaxina. A melhora precoce maior ou igual a 25%, em relação à melhora maior que 50%, apresentou menor VPP e especificidade, assim como maior VPN e sensibilidade, confirmando o padrão descrito anteriormente. Para venlafaxina, tal qual para a mirtazapina, a melhora maior ou igual a 50% em uma semana, traz um prognóstico excelente quanto à remissão (VPP de 0,90 e especificidade de 0,95).

Os testes nos quais foram encontradas mais associações foram aqueles que avaliaram a melhora precoce em duas semanas como preditor de resposta em oito

semanas. Foi verificada associação no tratamento em todos os grupos, com exceção ao grupo tratado com fluoxetina. Para os tratamentos com mirtazapina houve associação entre melhora precoce em duas semanas e resposta em oito semanas para todos os pontos de corte adotados. Para os tratamentos com sertralina e placebo houve associação na melhora precoce maior que 50% como preditor de resposta. Dada a maior consistência dos dados para essa associação foi possível comparar melhor o perfil dos diferentes antidepressivos. Mirtazapina foi o antidepressivo que apresentou os maiores VPP e as melhores medidas de acurácia, em especial no grupo com melhora precoce maior que 25% em duas semanas como ponto de corte. A acurácia foi de 0,86, resultado mais consistente em toda a amostra analisada. O mesmo grupo tratado com venlafaxina apresentou acurácia descritivamente menor, de 0,70.

No tratamento com sertralina foi verificada associação apenas entre melhora maior que 50% em duas semanas e resposta em oito semanas, com VPP de 0,64, valor mais baixo do que nos grupos tratados com venlafaxina e mirtazapina, que apresentaram VPPs respectivamente de 0,81 e 1,00. Isso pode significar que a melhora precoce mais expressiva, maior que 50%, tende a se sustentar menos até oito semanas com sertralina, sustenta-se melhor com venlafaxina e sustentam-se otimamente com mirtazapina. No grupo tratado com sertralina houve maior VPN, o que significa que a melhora tardia maior que 50% é menos frequente do que com o uso de venlafaxina ou mirtazapina.

Foi encontrada associação entre a melhora precoce entre 25% e 50% e resposta em oito semanas apenas com mirtazapina.

Em todos os grupos foi verificado o padrão já descrito: ponto de corte maior, ou seja, de 50% de melhora, apresentou maior VPP e especificidade, menor VPN e sensibilidade. Algo que foi observado na avaliação de melhora precoce em duas semanas como preditor de resposta é que em todos os grupos a maior acurácia aconteceu com o ponto de corte menor, ou seja, de 25%.

No grupo tratado com placebo foi encontrada associação entre melhora precoce em duas semanas e resposta em oito semanas apenas para melhora maior que 50%. O baixo VPP indica que essa melhora sustenta-se em oito semanas numa taxa menor do que nos grupos tratados com antidepressivo. O VPN foi de 0,81, o maior entre

todos os grupos. Isso significa que quando há resposta com placebo, em geral ela ocorre em até duas semanas.

Para melhora precoce em duas semanas como preditor de remissão foram encontrados resultados menos robustos. A associação entre melhora precoce e remissão ocorreu com o ponto de corte de 50% em todos os grupos, com exceção aos grupos tratados com fluoxetina e placebo. Com o ponto de corte em 25% foi verificada associação apenas no grupo tratado com venlafaxina. A melhora precoce maior que 50%, está mais associada à remissão, com diferentes acurácias em cada grupo. O antidepressivo com resultados mais robustos foi a mirtazapina, com uma acurácia de 0,86. No grupo com sertralina encontramos uma acurácia de 0,76, apesar do baixo VPP. No grupo tratado com venlafaxina encontramos acurácia menor, de 0,69. Tanto no grupo tratado com mirtazapina quanto no grupo tratado sertralina tivemos alto VPN, respectivamente 0,89 e 0,83, indicando que ausência de melhora rápida maior que 50% diminui muito as chances de remissão. No grupo tratado com venlafaxina, o VPN foi de 0,60, ou seja, mesmo na ausência de melhora precoce maior que 50% há chance de remissão. Isso pode indicar que venlafaxina tem um perfil de resposta ao tratamento um pouco mais tardio. Venlafaxina foi o único antidepressivo para o qual encontramos associação entre resposta maior que 25% em duas semanas e remissão em oito semanas, com sensibilidade de 0,89 e acurácia de 0,72. Isso denota que quando o desfecho em questão é a remissão, mesmo melhoras precoces mais discretas podem ter significado importante no tratamento com venlafaxina.

A melhora precoce em duas semanas como preditor de remissão foi o teste no qual foi encontrado o maior número de associações. Esse dado corrobora as recomendações das mais recentes versões das principais diretrizes de tratamento para depressão que colocam melhora precoce em duas semanas em papel de destaque para a decisão de trocar ou não uma medicação precocemente. Dado que a acurácia não é absoluta, outros fatores devem ser levados em conta para a decisão, tais como o histórico de resposta ao tratamento do paciente, número de ensaios clínicos prévios, tolerabilidade e a preferência do paciente (10, 13).

Quanto às limitações do estudo, a diferença na gravidade média inicial entre os grupos merece atenção. O pequeno número de participantes, sobretudo no grupo que recebeu tratamento com fluoxetina, pode ter influenciado a falta de associação em diversos testes. Outra possível limitação foi uma diferença de procedimentos no

ensaio realizado com fluoxetina, no qual não foi permitido ajustes de dose da medicação. Isso pode ter influenciado o valor preditivo de uma melhora precoce.

7. Conclusões

7. Conclusões

A ocorrência da melhora precoce diferiu descritivamente no tratamento com diferentes antidepressivos, tanto em taxa de ocorrência quanto o perfil de ocorrência no tempo (uma ou duas semanas).

A associação entre melhora precoce e remissão foi encontrada em diversos testes de dependência. O maior número de associações foi encontrado na análise da melhora precoce em duas semanas como preditor de resposta em oito semanas, dado condizente com a maior parte da literatura.

Houve diferença entre os antidepressivos quanto ao valor preditivo da melhora precoce, com destaque para a mirtazapina, em cujo grupo houve foi verificada associação em um bom número de testes, alguns deles com altas medidas de acurácia.

8. Referências

8. Referências

1. Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, et al. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS One*. 2012;7(2):e31879.
2. dos Santos ÉG, Siqueira MM. Prevalence of mental disorders in the Brazilian adult population: a systematic review from 1997 to 2009. *J Bras Psiquiatr*. 2010;59((3)):238-46.
3. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):334-41.
4. Thase ME. Using biomarkers to predict treatment response in major depressive disorder: evidence from past and present studies. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16(4):539-44.
5. Berney P. Dose-response relationship of recent antidepressants in the short-term treatment of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2005;7(3):249-62.
6. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(2):111-26.
7. Gelenberg AJ, Chesen CL. How fast are antidepressants? *The Journal of clinical psychiatry*. 2000;61(10):712-21.
8. Kasper S, Spadone C, Verpillat P, Angst J. Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(2):105-10.
9. Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A. Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29(3):87-96.
10. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.
11. Montgomery SA. Are 2-week trials sufficient to indicate efficacy? *Psychopharmacology bulletin*. 1995;31(1):41-4.
12. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):453-73.
13. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015;29(5):459-525.
14. Seemuller F, Schennach-Wolff R, Obermeier M, Henkel V, Moller HJ, Riedel M. Does early improvement in major depression protect against treatment emergent suicidal ideation? *Journal of affective disorders*. 2010;124(1-2):183-6.
15. Thase ME. Methodology to measure onset of action. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62 Suppl 15:18-21.
16. Kemp AH, Gordon E, Rush AJ, Williams LM. Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures. *CNS spectrums*. 2008;13(12):1066-86; quiz 87-8.

17. Coryell W, Coppen A, Zeigler VE, Biggs JT. Early improvement as a predictor of response to amitriptyline and nortriptyline: a comparison of 2 patient samples. *Psychol Med.* 1982;12(1):135-9.
18. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Archives of general psychiatry.* 2006;63(11):1217-23.
19. Entsuah R, Derivan A, Kikta D. Early onset of antidepressant action of venlafaxine: pattern analysis in intent-to-treat patients. *Clinical therapeutics.* 1998;20(3):517-26.
20. Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF, Feighner JP, Fieve RR, Mendels J, et al. A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 1991;159:394-8.
21. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 1979;134:382-9.
22. Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen TJ, Fava M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(1):56-60.
23. Esposito K, Goodnick P. Predictors of response in depression. *The Psychiatric clinics of North America.* 2003;26(2):353-65.
24. Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *The Journal of clinical psychiatry.* 2009;70(3):344-53.
25. Vermeiden M, Kamperman AM, Vulink ME, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Early improvement as a predictor of eventual antidepressant treatment response in severely depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(8):1347-56.
26. Bares M, Novak T, Kopecek M, Stopkova P, Kozeny J, Höschl C. The early improvement of depressive symptoms as a potential predictor of response to antidepressants in depressive patients who failed to respond to previous antidepressant treatments. *Analysis of naturalistic data. Eur Psychiatry.* 2012;27(7):522-7.
27. Soares CN, Fayyad RS, Guico-Pabia CJ. Early improvement in depressive symptoms with desvenlafaxine 50 mg/d as a predictor of treatment success in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(1):57-65.
28. Uher R, Mors O, Rietschel M, Rajewska-Rager A, Petrovic A, Zobel A, et al. Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: a secondary analysis of data from the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(11):1478-84.
29. Ciudad A, Álvarez E, Roca M, Baca E, Caballero L, García de Polavieja P, et al. Early response and remission as predictors of a good outcome of a major depressive episode at 12-month follow-up: a prospective, longitudinal, observational study. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(2):185-91.
30. Kemp DE, Ganocy SJ, Brecher M, Carlson BX, Edwards S, Eudicone JM, et al. Clinical value of early partial symptomatic improvement in the prediction of response and remission during short-term treatment trials in 3369 subjects with bipolar I or II depression. *J Affect Disord.* 2011;130(1-2):171-9.
31. Szegedi A, Zhao J, McIntyre RS. Early improvement as a predictor of acute treatment outcome in manic or mixed episodes in bipolar-1 disorder: a pooled, post hoc analysis from the asenapine development program. *J Affect Disord.* 2013;150(3):745-52.

32. Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, Anghelescu IG, Chung YC, Crespo-Facorro B, et al. Early Improvement As a Predictor of Later Response to Antipsychotics in Schizophrenia: A Diagnostic Test Review. *Am J Psychiatry*. 2015;172(7):617-29.
33. Schlagert HS, Hiller W. The predictive value of early response in patients with depressive disorders. *Psychother Res*. 2016:1-13.
34. Prata DP, Gafoor R, Kay V, Arranz M, Munro J, McGuire P. Dopaminergic genes influence early response to atypical antipsychotics in patients with first presentation of psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):566-9.
35. Strous RD, Greenbaum L, Kanyas K, Merbl Y, Horowitz A, Karni O, et al. Association of the dopamine receptor interacting protein gene, NEF3, with early response to antipsychotic medication. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(3):321-33.
36. Vázquez-Bourgon J, Arranz MJ, Mata I, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Medina-González L, et al. Serotonin transporter polymorphisms and early response to antipsychotic treatment in first episode of psychosis. *Psychiatry Res*. 2010;175(3):189-94.
37. Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán I, Camarena B, Cortés-Penagos C, Herrera-Abarca JE, Martínez-Medina P, et al. The role of clinical variables, neuropsychological performance and SLC6A4 and COMT gene polymorphisms on the prediction of early response to fluoxetine in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2010;127(1-3):343-51.
38. Stassen HH, Delini-Stula A, Angst J. Time course of improvement under antidepressant treatment: a survival-analytical approach. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1993;3(2):127-35.
39. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD006532.
40. Gentil V, Kerr-Correa F, Moreno R, D'Arrigo Busnello E, De Campos JA, Juruena MF, et al. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. *Journal of psychopharmacology*. 2000;14(1):61-6.
41. Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJ, Schutte AJ. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. *CNS drugs*. 2005;19(2):137-46.
42. Moreno RA, Teng CT, Almeida KM, Tavares Junior H. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a randomized double-blind trial in a Brazilian sample. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2006;28(1):29-32.
43. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100.
44. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*. 2013;150(2):384-8.
45. Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *The American journal of psychiatry*. 1995;152(10):1500-3.
46. Inagaki T, Furuya M, Kawamukai T, Okazaki S, Yasuda H, Hayashida M, et al. Prediction of response within the first 3 days to treatment with paroxetine for depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(2):129-32.

47. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9665):746-58.