

serem fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pelo *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) para o tratamento da depressão, permanecem algumas dúvidas quanto à sua eficácia. As meta-análises existentes baseadas em estudos publicados revelam benefícios estatisticamente significativos mas de significância clínica reduzida.

Uma meta-análise dos ensaios clínicos, publicados e não publicados, submetidos à FDA durante o processo de licenciamento dos SSRI's, demonstrou uma eficácia marginal destes fármacos. De acordo com este estudo, a diferença média entre o fármaco e o placebo na melhoria da pontuação obtida através da *Hamilton Rating Depression Scale* (HRDS) é de 1,8, sendo que o NICE definiu como clinicamente significativa no tratamento da depressão uma diferença média superior a 3 pontos.

No entanto, o facto desta meta-análise considerar apenas diferenças médias pode ocultar benefícios mais marcados em subgrupos de pacientes nomeadamente naqueles com depressão mais grave.

Objectivo

Determinar se existe alguma relação entre a gravidade inicial da depressão (pontuada de acordo com HDRS) e a eficácia do antidepressivo.

Métodos

Foram escolhidos todos os ensaios clínicos submetidos à FDA durante o processo de licenciamento dos 6 antidepressivos mais prescritos e aprovados entre 1987 e 1999 (fluoxetina, venlafaxina, nefazodona, paroxetina, sertralina e escitalopram). Para evitar viés de publicação, foram avaliados dados que incluíssem todos os ensaios clínicos relativos aos fármacos, publicados e não publicados. Foram

omitidos os ensaios conduzidos após a aprovação dos fármacos.

Foram identificados 47 ensaios clínicos aleatorizados duplamente cegos, controlados com placebo, na base de dados da FDA relativos aos fármacos seleccionados. Destes, apenas 35 dispunham a totalidade da informação que permitisse analisar os resultados de acordo com a metodologia do estudo, ou seja, tinham disponível a diferença média fármaco-placebo na melhoria das pontuações de acordo com a escala de depressão utilizada (HRDS).

Resultados

A amostra incluiu 5.133 pacientes dos quais 3.292 foram aleatorizados para o grupo da medicação e 1.841 para o grupo do placebo.

Os resultados evidenciam uma melhoria da pontuação na HRDS de 9,60 no grupo dos fármacos e de 7,80 no grupo placebo, ou seja, uma diferença média fármaco-placebo de 1,8. Esta diferença, utilizando um número de estudos mais alargado, é similar à encontrada em análises anteriores e, apesar de estatisticamente significativa, volta a não atingir o critério para significância clínica definido pelo NICE.

Os investigadores analisaram então se o fármaco escolhido, a duração do tratamento e a gravidade inicial (pontuada pela HRDS) se relacionavam com a melhoria clínica. Das variáveis analisadas, constatou-se que apenas a gravidade inicial se relacionava com a melhoria clínica.

Verificou-se que a diferença fármaco-placebo foi aumentando progressivamente em função da gravidade inicial do quadro depressivo, passando de virtualmente nenhuma diferença na depressão moderada, para uma diferença pequena na depressão grave, atingindo os critérios de significância clínica apenas

ANTIDEPRESSIVOS SEMELHANTES AO PLACEBO?

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008 Feb; 5 (2): e45. Disponível em: URL: <http://medicine.plos-journals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371%2Fjournal.pmed.0050045> [acedido em 02/04/2008].

Introdução

Apesar dos inibidores selectivos da recaptação da serotonina (SSRI's)

nos doentes no extremo da escala de depressão. Verificou-se que a eficácia do fármaco não variou em função da gravidade inicial do quadro enquanto que a eficácia do placebo diminuiu à medida que aumentava a gravidade inicial.

Discussão

Usando uma base de dados mais abrangente, que incluía estudos não publicados, e uma amostra mais alargada que em estudos anteriores, demonstrou-se que o efeito dos SSRI's está abaixo do considerado como clinicamente significativo. A eficácia atinge significância clínica apenas nos ensaios que envolvem os pacientes mais deprimidos, sendo este padrão condicionado por uma diminuição da resposta ao placebo e não pelo aumento da resposta ao fármaco.

À semelhança de meta-análises anteriores, este estudo demonstra uma associação entre a gravidade inicial e o benefício da terapêutica anti-depressiva. As diferenças entre fármaco e placebo não atingiram a significância clínica, de acordo com os critérios do NICE, nos ensaios que envolveram doentes com depressão moderada ou grave, tendo atingido estes critérios apenas nos doentes situados no extremo da escala utilizada.

Esta análise não evidenciou qualquer efeito do fármaco propriamente dito na eficácia ou na relação entre gravidade e eficácia.

A resposta ao placebo nestes ensaios foi excepcionalmente alta e muito marcada, sobretudo nos grupos com depressão moderada e grave, tendo diminuído ligeiramente nos grupos com depressão muito grave.

Apesar das diferenças na melhoria da pontuação aumentarem em níveis mais altos de gravidade inicial, encontrou-se uma relação inversa

entre a gravidade e a resposta ao placebo enquanto não existiram diferenças entre a gravidade e resposta ao antidepressivo. Assim, o benefício conseguido nos doentes muito deprimidos parece apenas atribuível a uma diminuição na resposta ao placebo.

Com estes dados parece não haver evidência que suporte a utilização de antidepressivos em doentes que não estejam gravemente deprimidos a não ser que haja uma falência de outras abordagens terapêuticas.

Comentário

Esta meta-análise parece corroborar dados anteriores que indiciam a falta de significância clínica no efeito dos antidepressivos. De que forma poderá esta evidência influenciar a prática clínica em que o uso dos antidepressivos é crescente? Deverão os antidepressivos ser reservados apenas para depressões *major* ou depressões em que todas as outras estratégias terapêuticas falharam?

Marta Fragoeiro
USF Cova da Piedade
CS Almada