

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Efeito placebo no transtorno depressivo em crianças e
adolescentes: uma revisão sistemática da literatura**

Cristiane Tezzari Geyer

Orientador: Prof. Dr. Christian Kieling

Porto Alegre, maio de 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Efeito placebo no transtorno depressivo em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática da literatura

Cristiane Tezzari Geyer

Orientador: Prof. Dr. Christian Kieling

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2016

CIP - Catalogação na Publicação

Geyer, Cristiane Tezzari

Efeito placebo no transtorno depressivo em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática da literatura / Cristiane Tezzari Geyer. -- 2016. 65 f.

Orientador: Christian Kieling.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Transtorno Depressivo . 2. Antidepressivos de Segunda Geração. 3. Revisão. 4. Efeito Placebo. 5. Crianças e Adolescentes. I. Kieling, Christian , orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*O que o amanhã não sabe,
o ontem não soube.
Nada que não seja o hoje
jamaís houve.*

Paulo Leminski

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria e Ciências do Comportamento, pelo conhecimento adquirido, por amizades conquistadas e pelo reencontro com amigos especiais.

Ao grupo do PRODIA, equipe que pude estar presente desde sua primeira formação. Uma experiência incrível fazer parte da criação de um grupo de pesquisa desde seu planejamento inicial até a abertura do Ambulatório de Depressão na Adolescência em 2016. Este trabalho foi concebido com o intuito de qualificar o método em pesquisa e o cuidado clínico de nossos pacientes. Em especial agradeço ao Lucas Battel, por ter contribuído na execução deste trabalho e ao Thiago Rocha pela supervisão final.

Ao Prof. Christian Kieling, pela generosidade e incentivo desde o início deste projeto. Seu compromisso com o método científico foi o que mais me possibilitou crescimento pessoal e profissional ao longo desta formação acadêmica. Tornou-se estimado como professor e como amigo.

A minha família que sempre foi minha base afetiva e valorizou o estudo como prioridade ainda que me levasse a maiores afastamentos físicos. Aos meus pais e meu irmão, apoiadores das minhas escolhas até hoje.

Em especial ao meu amor Raffael. Seu companheirismo e apoio nesta jornada foi fundamental, me incentivando a buscar o aprendizado de maneira ativa. Além do conhecimento científico seu suporte afetivo foi essencial neste trabalho.

SUMÁRIO

Abreviaturas e siglas.....	7
Resumo.....	8
Abstract.	9
1. Apresentação.....	10
2. Introdução.....	11
3. Base conceitual e revisão da literatura	
3.1 Transtornos depressivos na infância e adolescência.....	15
3.2 Tratamento dos transtornos depressivo na infância e na adolescência.....	18
3.3 Efeito placebo.....	23
3.4 Transtornos depressivos e efeito placebo.....	25
3.5 Efeito placebo em estudos com crianças e adolescentes.....	29
4. Objetivos.....	34
5. Artigo.....	35
6. Conclusões e considerações finais.....	54
7. Referências bibliográficas.....	60

ABREVIATURAS E SIGLAS

AACAP- *American Academy of Children and Adolescent Psychiatry*
CDRS-R- *Children's Depression Rating Scale Revised*
CGI-I *Clinical Global Impression Improvement*
CGI-S- *Clinical Global Impression Severity*
DALYs- *Disability Adjusted Life Years*
DSM- *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
ECT- *Eletroconvulsoterapia*
FDA- *US Food and Drug Administration*
HAM-D- *Hamilton Rating Scale for Depression*
IC- *Intervalo de Confiança*
IMAOs- *Inibidores da Monoamina Oxidase*
IRN- *Inibidores da Recaptação da Noradrenalina*
ISRS- *Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina*
LOCF- *Last Observation Carried Forward*
MADRS- *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*
MDD- *Major Depression Disorder*
MMRM- *Mixed Effect Model Repeated Measure*
NNH- *Number needed to harm, número necessário a causar dano*
NNT- *Number needed to treat, número necessário a tratar*
OCD- *Obsessive Compulsive Disorder*
PET- *Positron Emission Tomography*
SSRI- *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*
TADS- *Treatment for Adolescents with Depression Study*
TCAs- *Antidepressivos Tríciclicos*
TCC- *Psicoterapia Cognitivo Comportamental*
TIP- *Psicoterapia Interpessoal*
TORDIA- *Treatment of Resistant Depression in Adolescents*

RESUMO

O presente trabalho busca revisar fatores metodológicos e relativos aos pacientes associados com a resposta ao placebo em ensaios clínicos randomizados de antidepressivos em crianças e adolescentes através de uma atualização da revisão sistemática *Placebo Response in Randomized Controlled Trials of Antidepressants for Pediatric Major Depressive Disorder* de Bridge *et al.*, publicada em 2009 com dados referentes ao período de 1997 a 2006. Este estudo analisou preditores relacionados ao indivíduo, como gênero, proporção de caucasianos, primeiro episódio depressivo, idade, tempo de doença e gravidade de sintomas depressivos. Quanto a possíveis preditores metodológicos, foram analisados ano de publicação, número de locais de estudo, número de pacientes randomizados, tempo de estudo, local (nos Estados Unidos ou não), se houve *placebo run in period*, o uso de placebo para todos os participantes anteriormente à randomização e a média de participantes randomizados por local de estudo. Esta revisão identificou como preditor mais importante para resposta ao placebo a variável número de locais de estudo, mesmo com controle para gravidade de doença. Publicado em 2009, este estudo foi o único ao investigar efeito placebo primariamente a analisar dados referentes apenas aos transtornos depressivos na infância e na adolescência e exclusivamente antidepressivos de segunda geração, não incluindo antidepressivos tricíclicos. Tendo em vista que mais de uma década se passou desde a publicação do estudo mais recente incluído, nesta dissertação buscou-se atualizar esses resultados, utilizando os mesmos critérios de busca de estudos e de inclusão e de exclusão, também fazendo uso das mesmas variáveis e análises estatísticas. A análise compreendeu o período de 2006 a 2015, com a inclusão de 4 novos estudos publicados e não publicados, que preencheram os mesmos critérios descritos em 2009. A amostra de pacientes aumentou cerca de 26%, com o número de pacientes randomizados aumentando de 2.862 para 3.608. As características de estudo que tiveram associação estatisticamente significativa com a resposta ao placebo foram número de pacientes randomizados e número de locais de estudo. Após análise por regressão múltipla, o único preditor de resposta ao placebo foi o número de locais de estudo. Diferentemente do estudo anterior não houve associação entre a proporção de respondedores ao placebo e o ano de publicação. Utilizando a estratégia de investigação mais semelhante possível e com a inclusão dos últimos dez anos em estudos, o principal achado do estudo original pôde ser replicado, e o conhecimento sobre o tema atualizado.

ABSTRACT

This study aims to review methodological and patient characteristics associated with placebo response in randomized clinical trials of antidepressants in children and adolescents with major depressive disorder. We aim to update the study *Placebo Response in Randomized Controlled Trials of Antidepressants for Pediatric Major Depressive disorder*. Bridge *et al.* published this study in 2009 with data comprehending 1997 to 2006. The authors examined patient characteristics such as gender, proportion of Caucasian, recurrent depression, age, duration of illness and severity of depressive symptoms. Also possible clinical trial predictors were publication year, number of study sites, number of randomized patients, study duration, location (USA and non-USA), placebo run-in period, and mean number of participants per study site. The strongest predictor of placebo response found was number of study sites, even controlling for severity of illness. Furthermore placebo response has increased over the years in the studies analyzed. This review was the only study to investigate primarily placebo response in depressive disorder in childhood and adolescence and second-generation antidepressants, not including tricyclic antidepressants. The article presented here sought to update these results using the same search syntax, as well as inclusion and exclusion criteria, performing analysis with the same variables and statistical strategy. The update included research from 2006 to December 2015, with the inclusion of 4 published and unpublished studies that met the same criteria described in 2009. The sample increased around 26%: the number of patients randomized was 2,862 in the 2009 review, reaching to 3,608 in 2016. Number of patients randomized and number of study sites were the only variables that were significantly correlated with placebo response. Severity of depressive symptoms was not associated with placebo response in this update. After multiple regression analyses, the only predictor of placebo response was number of study sites. Unlike the previous study, there was no correlation between response to placebo and year of publication. Using the most similar research strategy with a larger sample the main finding of the original study could be replicated.

1. Apresentação

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada *“Efeito placebo no transtorno depressivo em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática da literatura”*, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em maio de 2016. O trabalho é apresentado em quatro partes, na ordem que segue:

1. Introdução, base conceitual e revisão da literatura;
2. Objetivos;
3. Artigo;
4. Considerações Finais.

2. Introdução

Depressão na infância e na adolescência é um transtorno psiquiátrico bastante prevalente, com cerca de 4% a 9% dos adolescentes apresentando um episódio em um período de 12 meses.[1] O transtorno depressivo pode acarretar diversos prejuízos no funcionamento social, ocupacional, físico e emocional. O reconhecimento da síndrome e o tratamento precoce são preconizados com o objetivo de amenizar efeitos negativos no funcionamento psicossocial. A ocorrência do transtorno depressivo maior nas primeiras décadas de vida está relacionada a desfechos negativos em termos de morbidade e mortalidade, incluindo maior incidência de outros transtornos mentais, baixo rendimento na escola ou no trabalho, e dificuldade nas relações interpessoais, assim como maior ocorrência de uso problemático de substâncias.[2]

Estudos recentes sugerem que a prevalência de episódios depressivos em crianças pré-escolares é consideravelmente mais baixa, afetando de 1% a 2,5% desta população e sem diferenças de ocorrência nos gêneros. Entretanto, o risco acumulado para a ocorrência de um episódio depressivo durante a adolescência aumenta de 5% para 20%.[3] Há vários fatores possivelmente implicados nesse aumento, com a confluência de mudanças biológicas, psicológicas e sociais que podem acarretar um período crítico para a incidência de transtornos mentais.[4]

Depressão é uma síndrome com características heterogêneas em relação à sintomatologia e curso, podendo se apresentar humor triste, irritável e/ou anedonia associados a outros sintomas como fadiga, sentimentos de culpa, alterações neurovegetativas e pensamentos de morte/ideação suicida. Além disso, o transtorno depressivo está associado a um risco aumentado de desenvolver outras condições psiquiátricas ao longo da vida, incluindo transtornos por uso de substâncias e transtornos de ansiedade, por exemplo.[5]

Uma recente revisão sistemática que buscou estimar o impacto das doenças em indivíduos de 10 a 24 anos de idade no mundo inteiro identificou os transtornos depressivos unipolares como a principal categoria diagnóstica responsável por carga de doença, respondendo por 8,2% dos DALYs (em inglês, anos de vida ajustados para incapacidade) – como comparação, acidentes de trânsito são a segunda causa nessa faixa etária com 5,4%). Além disso, cabe salientar que a depressão acomete entre 49% e 64% dos adolescentes que cometem suicídio, sendo a terceira maior causa de morte entre jovens.[6, 7]

Em alguns aspectos a depressão na adolescência pode ser entendida como uma forma equivalente do transtorno em adultos, pois há forte relação com recorrência ao longo da vida.[8] O transtorno depressivo na adolescência tem características clínicas e de atividade neural similares ao correspondente na idade adulta e sua ocorrência está associada com história familiar positiva para a doença.[9] Apesar disso, há diferenças importantes no transtorno apresentado na infância e na idade adulta, assim como alguns aspectos clínicos e especialmente em resposta ao tratamento medicamentoso.

Desde a década de 1950, com a introdução dos primeiros antidepressivos tricíclicos (TCAs) e inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), uma variada gama de medicações tornou-se disponível, sendo atualmente prescritas para crianças e adolescentes para depressão, ansiedade e outros transtornos mentais de forma mais comum.[10] O uso mais abrangente de fármacos antidepressivos em jovens tem sido reportado e vem aumentando ao longo dos últimos anos, despertando críticas e a necessidade de maiores evidências de sua aplicabilidade e segurança.[11]

Um estudo recente de revisão da Cochrane Database apresentou evidência de eficácia de antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina (ISRS) na depressão de crianças e adolescentes comparado com placebo; entretanto, o tamanho deste efeito foi considerado pequeno.[12] Acrescenta-se ao debate sobre a utilização de fármacos antidepressivos na infância e na adolescência o risco potencial apontado de associação de uso de inibidores seletivos da recaptção da serotonina e outros antidepressivos de nova geração com aumento de suicidalidade. Tais achados geram preocupações acerca do perfil de benefícios e riscos associados ao uso de tais fármacos nessa faixa etária, gerando controvérsias na literatura especializada e até na mídia em geral.[13]

Entretanto, diversos estudos clínicos indicam que os riscos decorrentes do não tratamento da síndrome depressiva pediátrica poderiam ser mais deletérios do que o risco associado ao uso do antidepressivo nesses casos. Por exemplo, foi descrito o maior risco de recaída de episódio depressivo em casos tratados com placebo em crianças e adolescentes no acompanhamento de seis meses comparado ao uso de ISRS.[14] Uma metanálise que abordou diversos transtornos psiquiátricos nessa faixa etária com dados compilados de 27 estudos e totalizando 5.310 pacientes sugere mais benefícios do que riscos no uso de fármacos para tratar depressão em crianças e adolescentes.[15] Nesse estudo foi estimado que em média dez pacientes precisam ser tratados com fármacos ativos para que se considere que um

tenha melhorado por essa razão (NNT ou número necessário a tratar = 10). Já a ocorrência de qualquer evento relacionado ao risco de suicídio foi de 3% nos indivíduos que receberam a medicação e de 2% nos que ingeriram placebo, de onde pode ser derivado um número necessário a causar dano (NNH) de 112. Nesse sentido, muitos autores defendem que os benefícios em muito superariam os riscos, justificando o uso em casos moderados a graves.[15, 16]

Um dos aspectos mais desafiadores em pesquisas relacionadas ao tratamento antidepressivo em crianças é a alta proporção de resposta ao placebo.[17] A título de comparação, em estudos sobre depressão em adultos a média de resposta a placebo é de 31%, enquanto que a média de resposta a medicação é de 50%.[18] Crianças e adolescentes apresentam médias ainda maiores de resposta a placebo (46% em comparação com uma média de resposta a medicação de 59%).[19]

Altas taxas de resposta a placebo dificultam os esforços em detectar diferença de eficácia entre os grupos para medicações antidepressivas mais recentes.[20] Além disso há evidências de que características dos estudos possam estar associadas a maior proporção de resposta a placebo. Entre diversos fatores, foi relatado uma correlação positiva entre o número de braços em um dado ensaio clínico randomizado e a proporção de respondedores a placebo.[21]

Em revisão sistemática realizada em 2009 com estudos publicados até o ano de 2006 foram analisados fatores específicos (relacionados tanto ao estudo quanto aos participantes) que poderiam estar associados a uma maior proporção de resposta a placebo. Fatores potencialmente envolvidos em uma maior resposta a placebo relacionados ao indivíduo foram idade, sexo, tempo de doença e gravidade da depressão. Quanto às características específicas do estudo, aparecem como possíveis fatores o país de realização do estudo (Estados Unidos versus outros), o fato de o estudo ser multicêntrico, ter uso de placebo *run-in* na randomização e a duração do ensaio. A análise de Bridge et al. Indicou que, dentre todos esses fatores, o fator mais bem associado à resposta a placebo foi o número de locais de estudo, com estudos multicêntricos com mais locais associados a maiores proporções de resposta a placebo.[19]

Essa revisão sistemática da literatura precipitou um debate acerca da recente tendência de uso disseminado de ensaios multicêntricos para novas drogas e sua capacidade de detectar diferenças relacionadas a comparação com placebo. Pode haver, por exemplo, uma maior pressão para inclusão de pacientes nesses estudos, o que pode estar associado a um menor rigor na composição das amostras de

pacientes a serem investigados. Entre as razões para a relevância deste estudo estão sua importância no planejamento mais estruturado de novos ensaios clínicos realizados nessa faixa etária, de modo a otimizar a identificação de grupos que mais se beneficiariam do tratamento farmacológico.

A identificação de crianças e adolescentes mais sujeitos a resposta a placebo poderia melhorar a avaliação clínica de risco benefício associada à decisão de iniciar o tratamento medicamentoso para depressão. O melhor reconhecimento dos indivíduos menos suscetíveis a resposta a placebo poderia priorizar os encaminhamentos. A maior compreensão dos mecanismos do efeito placebo tem o potencial de elucidar melhor a fisiopatologia da depressão assim como os componentes ativos relacionados aos ensaios clínicos.

No esforço de identificar fatores específicos dos indivíduos relacionados à resposta ao placebo um estudo recente descreveu a construção de um escore de risco para detecção em fases pré-clínicas de características relacionadas à maior resposta ao controle de adolescentes com depressão.[22] Nakonezny *et al.* utilizaram dados de um estudo clínico de 2014 [23] com altas taxas de resposta ao placebo em depressão na adolescência e buscou compreender através da construção de um escore de risco fatores predisponentes a maior resposta ao placebo. Nesse estudo não houve diferença entre respondedores a placebo e à selegilina, com porcentagem de respondedores de 59,3% em placebo e 58,6% em uso de medicação ativa.

A pesquisa é um mecanismo vivo, cada vez mais a evolução dos estudos vem acrescentando dados que aumentam a compreensão atual dos transtornos mentais. Em virtude do exposto e ao se analisar questões pertinentes à resposta ao placebo em crianças e adolescentes com depressão cabe a atualização do estudo de Bridge *et al* realizado em 2009 com dados relativos até o ano de 2006. Este estudo busca acrescentar estudos compreendidos nesses nove anos em consideração aos fatores do estudo e dos indivíduos relacionados à resposta ao placebo. Há o empenho em manter a metodologia similar a do estudo original com o intuito de esclarecer de forma mais ampla fatores relacionados ao estudo e ao indivíduo que estariam associados a maior resposta a placebo.

3. Base conceitual e revisão da literatura

3.1. Transtornos depressivos na infância e adolescência

Do ponto de vista histórico, a própria existência da depressão na infância e na adolescência já foi questionada no desenvolvimento da psiquiatria. A infância e a adolescência com frequência eram descritas como períodos de saúde física e psíquica. Há cerca de quarenta anos, mesmo alguns profissionais da saúde mental ainda levantavam dúvidas sobre a possibilidade de crianças poderem desenvolver um episódio depressivo. Atualmente, com o desenvolvimento de sistemas classificatórios mais confiáveis foi possível estabelecer um corpo de evidências mais seguro para o maior entendimento da depressão nessa fase do ciclo vital.[24]

De modo relativamente consensual, acredita-se que a depressão em crianças e adolescentes, assim como aquela que acomete adultos seria o resultado de fatores ambientais e genéticos. O campo de estudo nessa área tem buscado compreender a depressão de forma mais conectada ao contexto do desenvolvimento humano, visando refletir a complexidade, heterogeneidade e dimensionalidade da síndrome depressiva.[24] Caspi *et al.*[25] e mais recentemente Rocha *et al.*[26] em estudos semelhantes demonstraram associação de eventos estressores na vida e polimorfismos na região promotora do gene transportador de serotonina (5-HTT), sugerindo uma possível interação gene-ambiente.

Há dados limitados sobre a prevalência da depressão na infância. Entretanto acredita-se que a ocorrência seja relativamente baixa em anos pré-escolares.[27] O risco para depressão aumenta abruptamente durante a transição da infância para a adolescência. Entende-se que a adolescência é um estágio do desenvolvimento marcado por uma confluência de mudanças maturacionais físicas (puberdade), avanços sociais e cognitivos (desenvolvimento do pensamento abstrato), transições interpessoais (mudanças de papel do indivíduo na família e com os pares) e transições escolares. Esse período é caracterizado por diversas oportunidades de ganho cognitivo e pessoal; todavia, como as regiões cerebrais relacionadas a sistemas emocionais, cognitivos e comportamentais amadurecem em velocidades diferentes, essa fase do desenvolvimento é também caracterizada por vulnerabilidade maior para transtornos mentais.[28]

Há evidências de aumento no reconhecimento de transtornos do humor entre indivíduos mais jovens, com a maior atenção ao aspecto desenvolvimental da psicopatologia na sua apresentação clínica. Estudos longitudinais notadamente indicam que os transtornos do humor começam cedo na vida, com a maioria dos primeiros episódios ocorrendo antes da idade adulta.[29]

Estima-se que a prevalência do transtorno depressivo seja de 2% em crianças e de 4% a 8% em adolescentes.[30] O risco para a depressão aumenta cerca de 2 a 4 vezes após a puberdade, sendo este aumento particularmente importante no sexo feminino. A razão de prevalência entre os gêneros aumenta na adolescência tornando-se 2:1, adquirindo a preponderância feminina também verificada em diversos estudos em adultos.[30] É improvável que a maior prevalência do transtorno no sexo feminino seja decorrência de uma maior busca por atendimento ou em maior facilidade em relatar sintomas depressivos[8]. Embora as causas deste aumento de prevalência nas adolescentes ainda não estejam estabelecidas, parece haver uma associação entre sintomas depressivos e mudanças hormonais femininas, mais do que a associação apenas com idade cronológica, sugerindo que a variação hormonal possa ter repercussões cerebrais. Nesse sentido, a mudança hormonal parece contribuir para sensibilizar o cérebro aos efeitos deletérios do estresse.[8, 31]

A depressão em crianças e adolescentes pode se manifestar como um espectro de sintomas que variam desde sintomatologia subsindrômica até quadros graves. De acordo com o DSM-5, para que o diagnóstico seja estabelecido, a criança ou o adolescente deve apresentar ao menos duas semanas de mudança de humor persistente com manifestações de humor irritado ou deprimido e/ou diminuição de prazer e interesse.[32] Além de ao menos um desses sintomas cardinais, o paciente deve somar pelo menos cinco sintomas ao total, incluindo um grupo de sintomas como acessórios como ideação suicida, alteração de apetite ou peso, alteração do sono, diminuição da atividade, concentração, energia, culpa exagerada. Estes sintomas devem representar uma mudança do padrão usual da criança e produzir prejuízos consideráveis em relacionamentos e de performance em atividades diárias. Os sintomas não podem ser atribuídos unicamente ao uso de substância, outras doenças psiquiátricas ou físicas. No DSM-5, o luto deixou de ser um critério de exclusão para o diagnóstico de depressão; atualmente o transtorno pode ser diagnosticado cuidadosamente pelo clínico considerando a resposta habitual à perda.[30, 33]

Em geral, as características clínicas da depressão em crianças e adolescentes não diferem de forma acentuada daquelas da depressão em adultos. Entretanto algumas discrepâncias podem ser atribuídas a diferenças físicas, emocionais, cognitivas e de desenvolvimento social próprios da faixa etária. As crianças podem apresentar maior labilidade emocional, irritabilidade (tanto que, diferentemente dos critérios diagnósticos de adultos, esta é incluída como um dos sintomas cardinais em crianças), baixa tolerância a frustração, queixas somáticas e afastamento social ao invés de verbalizar sentimentos depressivos. Crianças também apresentam menores níveis de suicídio, de sintomas melancólicos ou sintomas psicóticos.[34]

O transtorno depressivo em crianças e adolescentes cursa com uma duração mediana de 8 meses em amostras clínicas e 1 a 2 meses em amostras comunitárias.[26] Embora a maioria dessa população se recupere do primeiro episódio depressivo, estudos longitudinais de ambos os tipos de amostra indicam que a recorrência chega a níveis de 60% em 1 a 2 anos após a remissão, nível que aumenta para 70% em 5 anos de acompanhamento.[35] Além disso, entre 20% e 40% desses adolescentes podem desenvolver transtorno bipolar, sendo muitas vezes indistinguível de um primeiro episódio de transtorno depressivo. Essa conversão de diagnóstico ocorre mais frequentemente se o indivíduo apresenta história familiar de transtorno bipolar, sintomas psicóticos, ou história de sintomas maníacos ou hipomaníacos induzido por fármacos.[30]

Uma recente revisão sistemática que buscou estimar o impacto das doenças em indivíduos entre 10 e 24 anos de idade no mundo inteiro identificou os transtornos depressivos como a principal categoria diagnóstica em termos de carga de doença – respondendo por 8,2% dos anos de vida ajustados para incapacidade (apenas como comparação os acidentes de trânsito são a segunda causa mais importante, com 5,4%). A carga de doença atribuída a transtornos mentais é importante em todas as faixas de idade, mas a maior proporção de anos de vida ajustados por incapacidade ocorre principalmente em adolescentes e adultos jovens. Doenças mentais comuns como depressão e ansiedade estão associadas a uma carga de doença que aumenta abruptamente ao longo da infância e da adolescência, com níveis mais extremos na adolescência. Em termos de mortalidade, cabe salientar que a depressão maior está envolvida em cerca de 49% a 64% dos adolescentes que cometem suicídio. Nesta faixa etária o suicídio é a terceira causa de morte.[6, 36]

3.2. Tratamento do Transtorno Depressivo na Infância e Adolescência

Diversos aspectos do tratamento do transtorno depressivo em crianças e adolescentes ainda são foco de controvérsias na literatura médica. Houve um aumento no reconhecimento do diagnóstico nos últimos anos, mas muitas crianças e adolescentes ainda não recebem tratamento ou são inadequadamente tratados.[12] Há questões importantes a serem consideradas no tratamento dessa faixa etária. As escolhas de tratamento não são necessariamente as mesmas em adolescentes e adultos. A evidência de eficácia no curto prazo para tratamentos psicológicos e farmacoterapia é estabelecida, porém há dados escassos acerca do benefício destes tratamentos no longo prazo em termos de recorrência, por exemplo.[37]

De acordo com a revisão mais recente da diretriz para o tratamento de depressão na infância e na adolescência do *Depression in children and young people: identification and management in primary, community and secondary care (NICE guideline CG28)* realizada em 2015, o tratamento do transtorno deve ser oferecido de acordo com a gravidade de sintomatologia. Para depressão de gravidade leve seria indicado oferecer psicoterapia de apoio individual, psicoterapia cognitivo-comportamental ou autoajuda guiada por um período de dois a três meses. Com o objetivo de tratar quadros mais graves, deve ser oferecido pelo menos três meses de tratamento psicológico específico. Para adolescentes de 12 a 18 anos, pode ser utilizada terapia combinada de fluoxetina e psicoterapia como primeira escolha. Quando depressão moderada a grave não responde após quatro a seis sessões de tratamento psicológico ou o paciente se recusa ao tratamento, também pode ser oferecida fluoxetina. Este psicofármaco costuma ser a primeira escolha para o tratamento devido a maior base de evidência nessa faixa etária.[16]

O tratamento para depressão em crianças e adolescentes nas Diretrizes Clínicas da Academia Americana de Psiquiatria da Infância e Adolescência (AACAP) de 2007 é diferente em alguns aspectos. Destaca-se a distinção que é feita no planejamento do tratamento em fase aguda, de continuação e de manutenção. O principal objetivo da fase aguda é atingir resposta e remissão de sintomas. As definições de desfecho seriam resposta, remissão, recuperação, recaída e recorrência. Para critérios de resposta o paciente deve apresentar redução de sintomas significativa ou não apresentar sintomas depressivos por pelo menos duas semanas. Para remissão o paciente deve ter de duas semanas até dois meses sem sintomas depressivos ou

com pouca sintomatologia. Para recuperação o indivíduo deve ter ausência de sintomas significativos por período maior de dois meses. Como recaída entende-se a ocorrência de episódio depressivo em período de remissão e para recorrência é necessário que o paciente esteja em período de recuperação, apresentando-se com um novo episódio depressivo. O tratamento em continuação é indicado para todos os casos e teria como objetivo evitar recaídas e consolidar a resposta na fase aguda; enquanto que o tratamento de manutenção serviria para evitar recorrências em casos mais graves e crônicos. Nessa diretriz norte-americana, é enfatizada a importância da psicoeducação para pacientes e sua família, psicoterapia de apoio para todos os casos, envolvimento da família no tratamento com manejo de conflitos, bem como o envolvimento da escola.[30]

Como indicação de tratamento a diretriz da AACAP tem como primeira escolha a psicoterapia de apoio, com a ideia de que para casos de depressão leve esta é igualmente eficaz à psicoterapia cognitivo-comportamental (TCC) e à psicoterapia interpessoal (TIP). Quando os pacientes apresentam sintomatologia de moderada a grave intensidade, com sintomas melancólicos, desesperança ou ideação suicida, o tratamento de apoio é inferior a TCC e TIP. Como tratamento inicial para depressão moderada, a AACAP indica TCC ou TIP; e, para casos mais graves, o tratamento medicamentoso é oferecido – muitas vezes até mesmo para que o indivíduo possa aderir ao tratamento psicoterápico de forma combinada. Finalmente, quando não há resposta após seis a oito semanas com monoterapia com psicoterapia, recomenda-se a combinação de antidepressivos e psicoterapia. [30]

Os dois tratamentos psicológicos mais bem estudados até o momento são a TCC e a TIP. Há duas metanálises de TCC com 35 ensaios em crianças e adolescentes e 11 em adolescentes. Ambos os estudos reportaram que a TCC era um tratamento eficaz, entretanto nenhum dos dois mostrou um tamanho de efeito maior de 0,3 – o que está no limite inferior do que se considera uma eficácia moderada.[38, 39] O estudo TADS (*Treatment for Adolescents with Depression Study*), que é o maior ensaio clínico randomizado para depressão na infância e adolescência publicado até o momento, comparando fluoxetina, TCC, tratamento combinado e placebo mostrou uma respostas similares no grupo TCC e placebo (43% e 35% respectivamente). Este estudo incluiu 439 adolescentes entre 12 e 17 anos e demonstrou que a combinação de TCC e fluoxetina foi superior a qualquer um dos tratamentos isoladamente.[40] Já o estudo TORDIA (*Treatment of Resistant Depression in Adolescents*), que abordou depressão em adolescentes sem resposta

ao tratamento inicial, sugere que há benefício ao acrescentar TCC ao tratamento medicamentoso em depressão resistente.[41]

A TIP para depressão em crianças e adolescentes foi estudada em três ensaios clínicos randomizados. Estes estudos sugerem que a TIP é um tratamento útil nestas circunstâncias.[42-44] Uma metanálise recente que utilizou uma estratégia de análise em rede (*network metanalysis*) compilou dados de 52 estudos incluindo 3.805 adolescentes com depressão e comparando nove tipos de psicoterapia e quatro condições controle. Como resultados principais apenas a TIP e a TCC foram mais eficazes do que as condições controle. Além disso, a TIP e a psicoterapia de resolução de problemas tiveram menos descontinuações que a TCC e a psicoterapia cognitiva. Para manutenção, apenas a TIP mostrou diferença significativa comparada a situações controle.[45]

De maneira distinta ao que ocorre no tratamento da depressão em adultos, o uso de antidepressivos tricíclicos não se mostrou eficaz em adolescentes e crianças com depressão.[46] Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) vinham sendo amplamente utilizados extrapolando-se evidências do benefício em adultos até o surgimento de maiores dados de sobre seu uso em crianças e adolescentes. Após a publicação dos primeiros ensaios clínicos randomizados, houve indicativos de que crianças e adolescentes que haviam utilizado ISRS poderiam apresentar um risco aumentado para suicidalidade na comparação com placebo. Este desfecho é caracterizado por novas tentativas de suicídio, ideação suicida recente e piora da ideação suicida já existente.[47] Em 2003, o *US Food and Drug Administration* (FDA) determinou uma advertência ao uso de antidepressivos em crianças e adolescentes – o chamado *Black Box Warning*. [8]

Na ocasião, o conhecimento científico acerca do uso de antidepressivos nessa idade era baseado em seis estudos publicados, embora houvesse cinco não publicados menos favoráveis. Havia evidência não controversa de eficácia de fluoxetina, com resultados positivos em três ensaios clínicos. Para sertralina, os resultados eram positivos, mas modestos, com 10% de diferença de resposta entre a droga e o placebo. Um estudo de citalopram havia tido resultado positivo e um negativo, mas o último incluía pacientes internados e ambulatoriais com uma proporção de perdas muito alta. Havia dois ensaios negativos com venlafaxina, com doses baixas comparadas à dose mínima em adultos, e quando os resultados eram estratificados por idade a venlafaxina foi superior ao placebo entre adolescentes. Por último havia três estudos com paroxetina, dos quais apenas um tinha resultados positivos.[47]

Quanto à possibilidade de efeitos colaterais relacionados à suicidalidade, os relatórios do FDA apontavam 3,8% de risco associado com o uso de medicação e 2,1% ao uso do placebo. Estudos adicionais foram financeiramente estimulados através de prorrogação de patentes para que as indústrias farmacêuticas estudassem as medicações na população pediátrica, com o intuito de esclarecer esta questão. Houve muita preocupação de que as advertências levassem pacientes com uma doença de elevada morbidade e mortalidade a não buscarem tratamento. Há pesquisas recentes associando o pessimismo sobre medicamentos efetivos e a menor busca por tratamento, com dados apontando inclusive um declínio nesse período pós advertência de diagnósticos de depressão em jovens, em parte em função das incertezas da eficácia dos tratamentos.[47], [48]

Em amplo estudo realizado por Gibbons *et al.*,[49] relacionando dados de suicídio nos Estados Unidos e prescrições de antidepressivos, com dados anteriores à advertência indicou resultados conflitantes sobre a preocupação quanto ao uso de ISRS. Esses dados populacionais mostraram que em crianças de 5 a 14 anos as prescrições de ISRS estiveram associadas a menores taxas de suicídio. Com o mesmo objetivo, uma metanálise publicada em 2007 por Bridge *et al.* compilou dados de 13 ensaios, totalizando 2,910 participante.[15] Nesse estudo foram analisados uso de ISRS em diversos transtornos mentais, como ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e depressão. O risco para suicidalidade estimado nesta metanálise foi de 3% no grupo de fármaco ativo e de 2% nos pacientes que receberam placebo, o que leva a uma diferença de risco de 1% (IC 95% de -0,1% a 2%) ou a um número necessário para causar dano (NNH, sigla em inglês) de 112. Ressalta-se ainda que, apesar de também haver um aumento de suicidalidade, não foi identificado nenhum caso suicídio completo nesses ensaios clínicos publicados e não publicados.[15]

De modo resumido, a mensagem da literatura científica até o momento é de que crianças e adolescentes parecem apresentar um perfil de resposta medicamentosa e de efeitos adversos não coincidente com o que ocorre em adultos. Apesar disso as doses costumam ser utilizadas de forma semelhante aos adultos, apenas tomando o cuidado com o início com doses baixas e aumento gradual.[1] Em relação à resposta de fármacos específicos, fluoxetina está aprovada pelo FDA para depressão a partir dos 8 anos de idade. Há evidências escassas para outros antidepressivos, sendo que escitalopram mostrou maiores benefícios comparados ao placebo [50] e também está autorizado pelo FDA para uso em adolescentes com depressão.

O estudo de Bridge et al.[15] também indicou que antidepressivos em geral são benéficos em crianças e adolescentes com depressão. Houve uma proporção de resposta de 61% entre os pacientes tratados com antidepressivos e uma resposta de 50% entre participantes que receberam placebo. Desse modo, o número necessário a tratar (NNT) estimado foi de 10 – dados específicos para fluoxetina mostram um NNT de 5. Em análise secundária com dados específicos para grupos etários (crianças e adolescentes) sugeriu-se que entre adolescentes a diferença entre a droga e o placebo em termos de resposta foi maior (62% versus 49%) e significativa, enquanto que no subgrupo de crianças foi de 65% a 58%, não tendo alcançado diferença estatística. Chama atenção, nesse sentido, a maior resposta ao placebo entre os mais jovens. Nesta metanálise a única medicação com resposta estatisticamente significativa tanto em crianças e quanto em adolescentes foi a fluoxetina.[15]

Ensaio clínico randomizado controlado por placebo são o padrão ideal para avaliar tratamentos para uma condição clínica para a qual não exista tratamento efetivo comprovado. O uso do placebo idealmente serve para controlar todos os fatores não-específicos envolvidos na terapêutica. Se a droga ou intervenção é significativamente mais eficaz que o placebo, então o benefício adicional é geralmente atribuído ao componente ativo da droga ou intervenção. Consequentemente quanto maior a eficácia de fatores não específicos, mais difícil será a identificação de uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.[51] Em estudo de Cohen et al. [52] foi sugerido que o grau de resposta ao placebo (e não o grau de resposta à medicação) foi o melhor preditor da superioridade da droga versus placebo em estudos de antidepressivos em crianças e adolescentes. A média de resposta a placebo em estudos positivos para droga ativa em transtornos internalizantes de crianças e adolescentes (incluindo depressão e transtornos de ansiedade) foi de 32,7%, enquanto que em estudos negativos a resposta ao placebo teve média de 47%.

Nesse sentido, em uma perspectiva de pesquisa, a identificação de mecanismos de resposta a placebo em crianças e adolescentes pode produzir mudanças metodológicas em ensaios clínicos randomizados tendo como consequência o efeito placebo ser minimizado, com melhor detecção dos tratamentos ativos.

3.3. Efeito Placebo

O termo placebo se origina do latim *placere* ou “agradar”. É habitualmente uma substância inerte ou medicação/intervenção prescrita mais pelo benefício do ponto de vista psicológico e menos de maneira fisiológica. O efeito placebo pode ser concebido como a mudança terapêutica em resposta à administração do placebo.[53] Além de ser uma substância inerte, o termo placebo recebeu outros significados na pesquisa e prática clínica, podendo designar fatores não específicos intrínsecos ao processo terapêutico (derivado do clínico, do paciente ou do tratamento, que costuma ser homogêneo em diversos ambientes clínicos e de pesquisa, mas que produz efeitos clínicos e experimentais robustos).[54]

Historicamente o uso de placebo como controle experimental data pelo menos do início do século 16, com esforços católicos em desacreditar exorcismos realizados por grupos sem sua aprovação. Esse tipo de controle foi então aplicado em experimentos médicos, começando em 1784 com o objetivo de desacreditar a força psíquica do mesmerismo e magnetismo animal. O uso da palavra placebo em um contexto médico descrevendo tratamento inócuo com o intuito de conforto ao paciente data do século 18. Interesse mais amplo do efeito placebo somente aconteceu com o uso crescente de ensaios clínicos randomizados controlados, após a Segunda Guerra Mundial e rapidamente foi constatado que os indivíduos melhoravam, algumas vezes de forma dramática em braços controlados de placebo.[54] Henry Beecher popularizou esta observação em 1955 em sua proto-metanálise em que descreveu 15 estudos com 1.082 indivíduos, na qual 35% dos pacientes respondiam positivamente ao placebo.[55]

A associação entre efeito placebo e ensaios clínicos randomizados permite interpretações confusas visto que a resposta no braço placebo não é necessariamente uma resposta genuína psicossocial a uma simulação de tratamento. De fato, a resposta observada ao placebo pode refletir o curso natural da doença, uma regressão a média, viés de resposta com o paciente reportando sintomas subjetivos. Além disso o conceito tradicionalmente aplicado ao placebo – de possuir como característica uma base “inerte” – acaba prejudicando o entendimento e a definição do efeito. Inerte denota uma incapacidade de exercer efeito qualquer, o que não é aplicado a ao placebo. Há evidências crescentes que indicam que o efeito placebo é um fenômeno psicobiológico atribuível ao contexto terapêutico em geral. Esse contexto terapêutico que envolve o paciente pode ser composto por características do paciente e do clínico, interação e relação médico-paciente. Quando uma droga ativa ou intervenção clínica é oferecida ao paciente, a

resposta é decorrente desses fatores do contexto psicossocial e do tratamento específico somados.[54]

Do ponto de vista psicológico, uma variedade de mecanismos contribui para o efeito placebo. Entre estes se incluem expectativa, condicionamento, aprendizado, memória, motivação, foco somático, recompensa, redução de ansiedade e construção de significado. Até o momento, há maior nível de evidência em dois mecanismos relevantes. Um dos principais mecanismos envolve a expectativa de resposta futura após a administração de placebo. [54] Muitos experimentos utilizaram sugestões verbais simples como moduladores de expectativa. Por exemplo, um indivíduo em pesquisa experimental com dor induzida recebe placebo tópico em duas sugestões: a primeira que o creme é inerte e sem efeito e na segunda que o creme é um potente analgésico. Este paradigma demonstra que sugestão verbal pode manipular expectativas e mediar efeito placebo em contexto clínico e experimental.[56]

Outro mecanismo importante relacionado ao efeito placebo envolve condicionamento clássico. Associações repetidas entre um estímulo neutro e uma droga ativa podem resultar na habilidade de estímulos neutros estimularem resposta característica de estímulo não-condicionado. Condicionamento clássico tem sido demonstrado em estudo animal e humano, mas há dificuldade em excluir componente cognitivo (como expectativa) em humanos. Apesar disso, o condicionamento em humanos é apoiado pelo fato de efeito placebo ser mais alto em magnitude após uma protocolo de condicionamento – além do que parece estar associado a mudanças em processos fisiológicos inconscientes alterações hormonais e da resposta imune.[57, 58]

Outros processos de aprendizado também parecem estar associados à resposta ao placebo e podem se constituir como possíveis mediadores. Experiências passadas e observação social podem mediar o efeito, por exemplo. A observação de um demonstrador simulando resposta à terapia resulta em efeito placebo maior em indivíduos de maneira similar no que diz respeito à magnitude se comparado ao protocolo de condicionamento clássico.[59]

Grande parte das pesquisas em neurobiologia da resposta ao placebo tem o enfoque em analgesia. De acordo com esse enfoque, a neurobiologia do efeito placebo comumente é considerada em termos de ações nos sistemas opioide e não-opioide. Vários estudos demonstraram que o efeito placebo poderia ser revertido completamente ou parcialmente pelo antagonista opioide naloxona, apoiando o

envolvimento de opioides endógenos em alguns efeitos analgésicos do placebo. Esses resultados foram fortalecidos com técnicas de imagem cerebral como Tomografia por Emissão de Pósitrons e Ressonância Magnética Funcional, sendo que ambas demonstraram alterações cerebrais que foram similares às observadas durante a administração de drogas opioides.[60] Embora outras doenças médicas tenham sido investigadas sob uma perspectiva neurobiológica, os mecanismos de efeito placebo nestas condições são pouco compreendidos comparados à dor e à analgesia. Por exemplo, administração de placebo em pacientes com Parkinson induz liberação de dopamina no estriado [61] e há descrição de alterações nos núcleos da base e em neurônios do tálamo.[62]

Os circuitos neurais envolvidos na analgesia com placebo incluem o córtex cingulado anterior rostral, córtex pré-frontal dorsolateral e córtex orbitofrontal, ínsula, núcleo acumbens, amígdala e tálamo. Neurotransmissores nessas áreas cerebrais são reconhecidos por modular muitos elementos do efeito placebo analgésico, incluindo a representação de seu valor subjetivo, expectativas atualizadas tempo a tempo, lembrança de dor passada e experiências placebo e mudanças em estado afetivo e em pontuar medidas de dor.[60, 63, 64]

Há mais escassez de pesquisas dedicadas ao entendimento do efeito nocebo, um fenômeno que é o oposto do efeito placebo. Essa escassez é muito em função de implicações éticas, já que a administração de um nocebo envolve a indução de expectativas negativas. Em estudo de neuroimagem houve ativações diferentes as apresentadas em estudos com efeito placebo, incluindo o hipocampo e regiões envolvidas com ansiedade antecipatória.[65]

3.4. Transtorno Depressivo e Efeito Placebo

Muitas mudanças importantes na psiquiatria ocorreram nas décadas de 1970 e 1980. Talvez a mais significativa delas foi o advento do DSM-III. Esse manual utilizou uma abordagem operacionalizada para os critérios diagnósticos, também minimizando diferenças entre subtipos de depressão e conceitualizando uma síndrome mais ampla, o transtorno depressivo maior, caracterizado por crises únicas ou recorrentes de episódios depressivos. Um diagnóstico “uniforme” passou a incluir um espectro maior de pacientes e tornou-se atrativo financeiramente para a indústria farmacêutica.[66]

Novas drogas foram desenvolvidas nesse período e os novos ensaios clínicos com inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS) e inibidores de receptação de noradrenalina (IRN) incluíram o critério diagnóstico mais amplo de episódio depressivo maior, embora também tenha havido algumas tentativas de recrutar pacientes com sintomatologia mais clássica, como depressão endógena ou melancólica. Como consequência, quando se acessa dados de resposta medicamentosa através de dados de domínio público do FDA acerca de antidepressivos aprovados entre 1985 e 1997, torna-se aparente que muitas hipóteses da resposta aos antidepressivos e ao placebo não eram baseadas em análises mais contemporâneas. A magnitude de redução sintomática era em torno de 40% com antidepressivos e 30% com placebo.[67]

Um fenômeno interessante é que, desde então, há relato de que possa haver um aumento na magnitude da redução de sintomas com placebo. Em estudo de Khan et al.,[67] foi avaliada resposta em estudos com maior ou menor nível de cegamento dos pesquisadores. Em observação de resposta ao placebo em depressão foi verificado que quando o cegamento dos pesquisadores era alto (inclusive para desenho e expectativas do estudo) e havia dificuldade para os avaliadores em “adivinhar” a randomização à droga ou ao placebo, a diferença entre a resposta ao placebo e à medicação era menor. Nesse estudo foram avaliados dados disponíveis do FDA.

O efeito do viés de expectativa e sua associação ao efeito placebo é bem descrito por outros dados experimentais. Quando não há controle ao placebo no estudo com antidepressivos, a redução de sintomas é em torno de 65,7%. [68] Caso o estudo incluía dois tratamentos antidepressivos e um braço com placebo (risco de exposição ao placebo de 33%), a magnitude de resposta antidepressiva é em torno de 57,7% enquanto que a ao placebo é de 44,6%. Se o estudo fosse composto com dois braços, um medicamentoso e um controle placebo (50% de risco de exposição ao placebo) a redução sintomática com antidepressivo oscilava em 51,7% e com placebo, 34,3%. A resposta terapêutica relacionada ao placebo parece estar associada com o risco de exposição ao mesmo, já que os pacientes tem acesso a esse dado nos termos de consentimento. Ao diminuir a probabilidade de exposição ao placebo, a resposta terapêutica aparente à medicação ativa e ao placebo parece aumentar. [68]

De certa forma, pode-se dizer que pacientes com quadros leves de depressão são mais inclinados a responderem a efeitos terapêuticos não específicos.[66] A cápsula de placebo é inerte farmacologicamente mas é carregada de componentes

simbólicos e um poderoso estímulo condicionado.[54] Além disso os pacientes tratados com placebo recebem todos os outros determinantes de uma situação terapêutica comum a todos os tratamentos, como uma avaliação geral, uma explicação dos sintomas, um cuidador especializado, um tratamento plausível, um compromisso com o profissional, reforço positivo e uma oportunidade de verbalizar seu incômodo. [69] Há argumentos de que esses são elementos ativos das diversas formas de psicoterapia. Como estudos com antidepressivos envolvem avaliações extensivas, visitas longas, bem como muitos profissionais, não é exatamente surpreendente que as diferenças entre a droga ativa e o placebo sejam pequenas.[66]

Assim como no transtorno depressivo, outras doenças apresentam uma magnitude de resposta ao placebo que dificulta a diferença entre a droga ativa. Doenças crônicas com flutuações ao longo do curso e associadas com incômodo subjetivo são mais susceptíveis ao efeito placebo. Como exemplo, pacientes com cólon irritável possuem resposta ao medicamento ativo em 56% dos casos, enquanto que a taxa de resposta a placebo é de 46%.[70] Na retocolite ulcerativa, 36% dos pacientes respondem ao tratamento, enquanto que 20% dos pacientes respondem ao placebo.[71] Mesmo em hipertensão há resposta medicamentosa em 58% pacientes usando antihipertensivos e 30% em uso de placebo.[72] Em exames de espirometria o volume expiratório forçado em um segundo foi estudado com broncodilatador e placebo. Houve mudança nos níveis em 7% com a medicação ativa e 4% em placebo.[73]

Pacientes com osteoartrite possuem menor resposta terapêutica com artroscopia, limpeza e debridamento comparado a um placebo (imitação do procedimento).[74] Mesmo terapias não-farmacológicas para depressão como ECT e estimulação do nervo vago em condições de ensaio clínico mostram padrões semelhantes.[75, 76]

Esses dados sugerem que o efeito placebo é inerente ao paradigma experimental. Em alguns estudos foi verificado que a resposta ao placebo teria um início de efeito rápido e curso instável, com pacientes com depressão e resposta ao placebo tendo recaída de sintomatologia muito brevemente.[66] Em uma amostra de 9 estudos de antidepressivos pacientes que respondiam ao placebo ou a medicação mantiveram-se no mesmo tratamento durante 6 meses no mínimo. 79% dos pacientes randomizados ao placebo não recaíram, enquanto 93% dos pacientes em uso da medicação ativa não recaíram. 4 em cada 5 pacientes que respondiam ao placebo não recaíram em 6 meses.[77]

Alguns fatores regulatórios do FDA podem ter levado ao aumento da proporção de respondedores ao placebo nos últimos anos. O mesmo considera os escores de escalas de gravidade como Hamilton Rating Scale (HAM-D) ou a Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) como marcadores de melhora sintomática. Foi privilegiado a melhora sintomática específica em detrimento de escalas que avaliam uma sensação de bem estar mais global. Como essas escalas de gravidade com um escore numérico os níveis podem oscilar entre 0 e 54 na HAM-D e 0 e 60 na MADRS. A CGI por exemplo (clinical global impression) tem escores de 1 a 7, com uma amplitude menor. O FDA observa como vantagem a grande amplitude das escalas de gravidade, porém o uso da CGI como desfecho promove uma melhor separação entre a medicação e o placebo.[66]

Além dessa escolha de desfecho conservadora o FDA adota alguns critérios para análise de dados. Foi considerado método padrão para lidar com perdas no estudo o LOCF (*last observation carried forward*). Nesse método se o paciente desiste do estudo os últimos escores da HAM-D ou da MADRS é repetido no restante das medidas. Como o início de resposta ao placebo costuma ser precoce e resposta ao antidepressivo costuma ser mais tarde essa análise pode atuar minimizando diferenças entre a droga e o placebo[66].

O FDA em suas últimas orientações tem aceitado o conceito de *mixed-effect model repeated measure* (MMRM) como análise dos dados.[66] Esta análise consiste na substituição de perdas em um modelo estatístico computacional baseado no padrão em geral das medidas fornecidas. Embora esse método possa ser melhor que o LOCF, o que ainda não há evidência que comprove este fato.

Há uma correlação entre ano de publicação e resposta ao placebo em estudos com antidepressivos em transtorno depressivo. Um achado interessante é que a magnitude de resposta ao antidepressivo também tem aumentado ao longo dos anos.[78] Em metanálise de Walsh et al., a correlação entre resposta ao placebo e ano de publicação foi de $r=0,45$, e para antidepressivos e ano de publicação foi de $r=0,47$. Uma das hipóteses para este aumento é o fato de o efeito do placebo e da droga serem potencialmente aditivos. Portanto, o efeito do antidepressivo seria composto do efeito da droga ativa e da resposta ao placebo, entendendo-se o aumento da resposta ao placebo com conseqüente aumento de resposta à droga.[18] Pode-se supor que aumento da percepção pública de eficácia dos antidepressivos, através de efeitos de marketing, com possibilidade de aumento de resposta terapêutica ao placebo e conseqüentemente à droga ativa.[78, 79]

Há evidência de que efeitos de expectativa e possível resposta a placebo estejam associadas com efeitos em opioides endógenos.[80] Estudo recente em neuroimagem analisou resposta placebo no transtorno depressivo: 35 pacientes foram randomizados para uma fase introdutória com placebos idênticos por duas semanas (placebo *lead in*), sendo descritos para os pacientes como pílula ativa de ativação rápida de efeito antidepressivo e outra como inativa, ocorrendo uma inversão dessa randomização após uma semana. Foi realizado PET a cada semana de placebo e avaliado receptor opioide. Após a fase de placebo os pacientes recebiam 10 semanas de antidepressivo em ensaio aberto. Este estudo teve como resultados que maior ligação ao receptor opioide inicial no núcleo acumbens estava associada a uma melhor resposta antidepressiva. Redução em sintomatologia depressiva na semana de uso de placebo “ativo” foi associada com aumento na neurotransmissão de mu-opioide em uma rede de regiões implicadas em regulação de estresse, emoções e fisiopatologia da depressão, como córtex cingulado subgenua anterior, núcleo acumbens, tálamo medial e amígdala. Liberação de opioides endógenos nessas regiões foi associada com melhor resposta antidepressiva, predizendo 43% da variância em melhora de sintomas ao final do ensaio clínico.[81]

Consumo cerebral de glicose através de PET também foi estudada em pacientes internados com transtorno depressivo em um ensaio clínico randomizado de 6 semanas. A maior resposta ao placebo estava associada com aumento metabólico em regiões como córtex pré-frontal, cingulado anterior, córtex pré-motor, parietal, ínsula posterior e cingulado posterior. Houve diminuição metabólica em cingulado subgenua, parahipocampo e tálamo. Houve sobreposição em regiões de alteração entre antidepressivo e o placebo, embora houvesse mais ativação em regiões subcorticais relacionado a medicação ativa.[82]

3.5. Efeito Placebo em Estudos com Crianças e Adolescentes

O efeito placebo é utilizado amplamente como ferramenta para testar eficácia de drogas na infância e na adolescência, porém não há estudos sobre seu funcionamento direto nessa faixa etária, comparando com o não tratamento como exemplo. Há dados escassos em revisões sistemáticas e metanálises sobre o efeito placebo em crianças e adolescentes e há razões contundentes para que não se extrapole resultados de estudos realizados em adultos em função em diferenças

neurodesenvolvimentais e psicológicas. Estudos avaliando efeito placebo diretamente através de comparações com não tratamento são importantes em condições em que o uso de placebo é considerado ético porque determinadas condições clínicas podem ocorrer tanto no uso do placebo quanto no não tratamento como remissão espontânea, regressão a média ou a combinação desses fatores.[51]

Em relação à depressão na infância e adolescência, houve um aumento em pesquisas clínicas sobre o tratamento com antidepressivos nos últimos 15 anos. Apesar disso, é importante advertir o impacto desses dados e suas limitações. Bridge et al., em 2009, descrevendo estudos até o ano de 2006, reportaram que a maior parte da variabilidade entre estudos positivos e negativos estava associada com a variabilidade da resposta ao placebo em cada estudo.[19] Nesse estudo foram incluídos 2.862 crianças e adolescentes, participantes de 12 ensaios clínicos randomizados. A média de resposta ao placebo foi de 48% e às medicações ativas, de 59% - sendo que a maior parte da variabilidade entre estudos positivos e negativos estava na taxa de resposta ao placebo. Além disso concluiu-se através dessa revisão sistemática que menor nível de gravidade e pacientes mais jovens (sem incluir um estudo de fluoxetina que incluiu adolescentes e crianças) estava associada com maior resposta ao placebo. Entretanto nesse estudo a característica apontada como mais forte preditor de resposta ao placebo foi o número de local de estudos, sendo mais alta a resposta ao placebo em estudos multicêntricos. Os autores sugeriram que a metodologia de ensaios clínicos pudesse ser aperfeiçoada com sua execução em menos locais de estudo e a inclusão mais cuidadosa de casos de depressão de moderada a grave.

Um dos resultados importantes nesse estudo é que a qualidade do estudo e das avaliações podem afetar diretamente os resultados de ensaios clínicos randomizados. Quando ensaios clínicos randomizados incluem muitos locais de estudo, muitas vezes pode haver diferenças no treinamento e uma menor padronização dos entrevistadores. O progressivo aumento de estudos multicêntricos tem sido apontado como possível causa para o aumento de eficácia do placebo em estudos em depressão na infância e adolescência ao longo dos anos. Outra hipótese é que o aumento de locais de estudo estaria associado com a inclusão de casos menos graves (particularmente em situações de competitividade no recrutamento).[19, 83]

O uso de menos locais de estudo costuma requerer mais tempo de recrutamento, o que pode dificultar ou até mesmo inviabilizar alguns estudos. Muitos dos ensaios

clínicos de antidepressivos foram resultado de legislação específica. O FDA *Modernization Act* de 1997 tornou mandatório que todos os novos compostos com uso potencial em crianças e adolescentes fossem analisados nessa faixa etária, estimulando estudos de fármacos já autorizados para uso em adultos que vinham sendo utilizadas em crianças e adolescentes. O *Best Pharmaceuticals for Children Act* de 2002 estabeleceu um processo de estudo em crianças e adolescentes com o objetivo de aprimorar metodologia de estudos clínicos. Em 2003, com a *Pediatric Equity Act*, foi autorizado que as companhias farmacêuticas conduzissem ensaios pediátricos em novas drogas liberadas no mercado. Essas regulações levaram a um aumento importante nos estudos com crianças e adolescentes, porém esse tipo de estímulo legal geralmente resulta em prazos mais curtos e conseqüentemente com múltiplos locais de estudo para recrutamento de grandes amostras em tempo compatível. Esse tipo de legislação estimula estudos financiados por companhias farmacêuticas, o que torna mais difícil a realização de estudos com medicações genéricas ou comparações diretas entre antidepressivos.[84]

Outro fator envolvido na variabilidade de resposta ao placebo em diversos estudos pode ser a utilização de diferentes informantes em determinadas escalas. Informações prestadas pelos pais e pelo paciente costumam variar.[85] Idealmente, ao se avaliar crianças e adolescentes, é importante coletar dados a partir do relato do paciente e dos pais para a construção de um julgamento clínico. As expectativas de informantes diversos pode influenciar as respostas. Um possível efeito placebo por procuração já foi descrito, em que pais percebem um efeito terapêutico quando suas crianças recebem o placebo.[86] Adultos tendem a avaliar mais positivamente sua criança quando acreditam que ela esteja tomando uma medicação.[87]

A magnitude do efeito placebo também pode estar associada a escolha de escala para resposta terapêutica. Há hipótese que o uso de escalas mais gerais tal como a CGI pode apresentar diferentes resultados em relação ao uso de escalas específicas de gravidade em depressão. Na metanálise de Cohen *et al.*,[52] os resultados de desfecho comparando a CGI com outros estudos que usavam outras escalas de gravidade foram comparáveis. Por outro lado no estudo de Bridge *et al.*,[19, 52]foi verificado que escalas diferentes (CDRS para gravidade de sintomas e CGI-I como escala mais global de funcionamento e melhora) mostraram resultados diferentes nas análises. Uma gravidade maior de sintomas depressivos em CGI foi associada a menor efeito placebo, o que não foi demonstrado em CDRS. Escalas diferentes provavelmente medem diferentes aspectos da doença e devem ser consideradas quando se analisa estudos individuais.[51]

Em estudo sobre transtornos internalizantes em crianças e adolescentes Cohen *et al.*,[52] apontaram que a média de resposta ao placebo em estudos positivos (com superioridade da droga) é de 32,7%, sendo de 47% em estudos negativos. Essa revisão incluiu 23 ensaios clínicos randomizados para transtornos internalizantes (transtornos de ansiedade e depressão) em crianças e adolescentes. Este estudo utilizou CGI-I como desfecho para respondedores ou não como forma de uniformizar as escalas utilizadas nos estudos. Em análise de preditores demográficos e psicopatológicos de resposta ao placebo, os resultados significativos foram encontrados com etnia (correlação negativa entre proporção de resposta ao placebo e número de caucasianos) e com duração de doença. O único preditor metodológico do estudo associado à resposta ao placebo foi período de *wash out*. Houve maior resposta ao placebo em transtornos depressivos, seguido por transtorno de ansiedade e os menores níveis de resposta ao placebo foram em transtorno obsessivo compulsivo.[52]

Em torno de 60%-65% dos pacientes respondem ao antidepressivo em estudos com depressão em crianças e adolescentes, enquanto que 24%-60% respondem ao placebo.[19, 40, 83, 88-90] Outra metanálise que analisou eficácia em curto prazo de antidepressivos em depressão em jovens incluiu 29 estudos envolvendo 3.069 participantes. Neste estudo foram acrescentados ensaios clínicos com inibidores seletivos da receptação da serotonina e tricíclicos, sendo evidenciado também que a diferença entre a droga ativa e o placebo é modesta, em torno de 10 pontos percentuais. Não houve diferença por classe de droga, entretanto o número necessário para tratar (NNT) foi maior com os tricíclicos (8,85 para ISRS e 14,49 para tricíclicos).[91]

Há variabilidade individual na resposta ao placebo, e essa característica parece estar relacionada a fatores ambientais e pessoais. A resposta ao placebo também parece estar associada ao tipo de estudo e à doença estudada, e pode haver variação de acordo com critérios sociodemográficos e desenvolvimentais.[51, 52] O curso de maturação dos diferentes receptores de neurotransmissores que são substratos para diferentes antidepressivos avança na adolescência e pode explicar algo da ausência de resposta ou dificuldade da droga em se diferenciar do placebo em indivíduos mais jovens.

Diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre crianças e adultos também podem ser implicados nesse padrão de resposta diferente do encontrado em adultos. Como exemplo, diversas drogas tem meias-vidas menores em crianças, devido ao metabolismo hepático mais eficiente e ao maior volume de distribuição.

Além disso, diferenças específicas de gênero que se iniciam na adolescência, como o aumento de gordura corporal em adolescentes do sexo feminino, podem afetar a distribuição e a meia-vida de drogas e, conseqüentemente, a resposta terapêutica.[92]

O poder da sugestibilidade também parece estar associado com maior resposta ao placebo. Estudos apontam que níveis de sugestão são diferentes em cada indivíduo, constituindo-se como uma característica pessoal tão estável quanto QI. Essa característica apresenta variações normais ao longo do desenvolvimento. Em estudos que analisaram o grau de sugestibilidade foi verificado que cerca de 15% da população adulta pode ser considerada com alto nível de sugestão, enquanto que em crianças menores de 12 anos esses níveis parecem estar em 80%. Geralmente crianças tendem a ser mais facilmente influenciáveis por figuras de autoridade como médicos. Seu sistema de crenças não é tão moldado por experiência como em adultos, e crianças geralmente possuem mais facilidade em aceitar algo de pessoas que inspirem segurança. Além disso, estão mais motivadas a aprender algo novo e experimentar novas sensações. As crianças também apresentam menos inibição em geral, já que o lobo frontal ainda está menos desenvolvido.[51]

Com o objetivo de melhor compreender o efeito placebo na prática clínica e no melhor planejamento de ensaios clínicos randomizados Nakonezny *et al.*,[22] sugeriram a construção de um escore de risco para predição de resposta ao placebo. Neste estudo, foram analisados pacientes randomizados ao placebo em um ensaio clínico do antidepressivo selegilina para adolescentes com depressão.[23] Foi utilizada para a construção do escore de risco fatores associados com maior resposta ao placebo em revisões sistemáticas já realizadas.[19, 52] Os autores incluíram na análise de possíveis preditores de resposta ao placebo gravidade de doença por escore na CDRS-R, idade, gênero, etnia e história de depressão prévia.

4. Objetivos

4.1. Objetivo geral

Avaliar, a partir das mais recentes evidências disponíveis na literatura, os preditores de resposta ao placebo em ensaios clínicos randomizados de antidepressivos na depressão na infância e na adolescência.

4.2. Objetivos específicos

1. Atualizar o estudo de Bridge *et al.* (2009), incluindo dados publicados de 2006 a 2015, bem como resultados de ensaios clínicos não publicados neste período.
2. Avaliar fatores metodológicos e individuais associados à resposta ao placebo medida através de CGI-I, utilizando delineamento e estratégia de análise mais similares possível em relação à revisão sistemática de Bridge *et al.* (2009).
3. Verificar se, com a inclusão de novos estudos nos últimos dez anos, os resultados encontrados na revisão original são mantidos no que diz respeito aos preditores de resposta ao placebo em crianças e adolescentes com depressão.

5. Artigo

Placebo response in children and adolescents with major depression: an updated systematic review

Efeito placebo em crianças e adolescentes com depressão maior: atualização de revisão sistemática da literatura

Cristiane Tezzari Geyer, Mestranda em Psiquiatria e Ciências do Comportamento pela UFRGS

Artigo em processo de submissão na *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*

Placebo response in children and adolescents with major depression: an updated systematic review

Cristiane Tezzari Geyer¹, Lucas Ferreira Battel¹, Thiago Botter Maio Rocha¹, Silvia Schuch Goi¹, Raffael Massuda^{1,2}, Christian Kieling¹

¹ Department of Psychiatry and Legal Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

² Department of Psychiatry, Universidade Federal do Paraná, Brazil

Corresponding author:

Christian Kieling, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry and Legal Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2530 – 400N. Porto Alegre 90035-009, RS, Brazil; Email: ckieling@ufrgs.br

Running head

Placebo response in pediatric depression

Abstract

Objectives: trials of antidepressants for the treatment of depressive disorders among children and adolescents show a substantial placebo response, even when compared to other internalizing disorders. An important systematic review analyzed data published from 1997 to 2006 and identified characteristics that were associated with placebo response. The strongest predictor of placebo response was the number of study sites, which remained significant even controlling for severity of illness. Here, we sought to update this review, investigating characteristics of placebo response in all available reports of randomized clinical trials for pediatric major depressive disorder in the past ten years. *Methods:* Published and unpublished antidepressant clinical trials for pediatric depression were included. Study characteristics investigated were publication year, number of patients randomized, number of study sites, mean number of patients per study site, study duration, placebo run-in, and location. Individual predictors analyzed were race, gender, recurrent depression, severity of illness and duration of illness. *Results:* Four new trials met inclusion criteria, increasing the sample size by 26%, to a total of 3,608 individuals. Number of study sites ($r=0.791$, $p<0.01$) and number of patients randomized ($r=0.747$ $p<0.01$) were significantly correlated with placebo response. After a multiple regression analysis, the only predictor of placebo response was number of study sites (partial $r=0.812$, $p<0.01$). *Conclusions:* Our results support previous findings, now with a larger sample and including new second-generation antidepressants. Number of study sites remains as the strongest predictor to placebo response in pediatric depression trials.

Introduction

Major depression is a main cause of disability among youth (Rocha et al., 2013; Whiteford et al., 2013), with prevalence estimates in childhood relatively low, rising abruptly throughout adolescence (Thapar et al., 2012). Despite the clinical relevance of major depression in this age group, there is still a limited amount of treatment studies for this age range (Emslie, 2009). Even though legislation changes have encouraged clinical trials focusing on children and adolescents (Emslie, 2009), resulting in an increase in the number of youth included in research, more information is needed regarding efficacy and safety of psychotropic medication in this population.

A comprehensive meta-analysis regarding efficacy and safety of antidepressants on youth psychopathology, including 27 clinical trials and 3,430 subjects with major depression, was published in 2007 (Bridge et al., 2007). In comparison to placebo, antidepressants were considered effective for the treatment of pediatric major depression (MDD), obsessive-compulsive disorder (OCD) and anxiety disorders, with relatively similar response rates for the active drug across diagnostic categories: in MDD studies the response rate was 61%; in OCD trials, 52%; and in studies focusing on anxiety disorders, 69%.

Even though the comparable response rates, clinical response was stronger for anxiety disorders, intermediate for OCD and only modest for depression. Interestingly, placebo response showed considerable variation according to the primary diagnosis: 50% in MDD, 32% in OCD, and 39% in anxiety disorders, making it a major determinant of the number needed to treat (NNTs) estimated for each group – 10 for MDD, 6 for OCD, and 3 for anxiety. Data from randomized clinical trials in pediatric depression have been pointing out to an average of 24-60% response to placebo, compared to 60-65% response to antidepressants (Berard et al., 2006; Bridge et al., 2009; Emslie et al., 2002; Keller et al., 2001; March et al., 2004; Usala et al., 2008; Wagner et al., 2003), what generates low to moderate effect sizes – and sometimes even non-significant statistical differences between groups.

Conversely, clinical trials for the adult population have established antidepressants efficacy for the treatment of major depression, as the average proportion of responders for the active drug was around 50%, compared to only 30% mean response rate in the placebo group (Walsh et al., 2002). Although the response rate

for the active drug in these studies was not exactly impressive, the wider difference between groups boosts the efficacy findings for this age group.

The identification of characteristics of children and adolescents most likely to respond to placebo would be advantageous for many reasons (Rutherford and Roose, 2013). For the purpose of understanding placebo response in major depression among youth, Bridge et al. (2009) summarized the results from 12 randomized clinical trials conducted from 1995 to 2006, including data from a total of 2,862 subjects, assessing patient and methodological characteristics potentially associated with placebo response among youth. The authors identified a mean response to placebo of 46%, versus 59% for active drugs, and significant correlations were found between several study characteristics and proportion of placebo responders – number of randomized patients, number of study sites and mean number of participants per study site. Regarding patient aspects, only the severity of illness when randomized – assessed by the Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) score – was identified as a significant correlate. Nonetheless, of all variables, just number of study sites remained significant as a predictor of placebo response after multiple regression analysis in trials involving depressed youth.

Notwithstanding the importance and relevance of understanding factors associated with placebo response in the youth population, specifically for MDD, more than a decade has passed since the publication of the most recent study included in the paper by Bridge et al. (2009). This makes the update of that review compelling. We here aim to identify relevant studies published in the last ten years and to assess whether main findings remain valid in the light of current available evidence.

Methods

Search strategy and study selection

In line with our focus to update the Bridge et al. (2009) the present study has kept the methodology as similar as possible to the original study, using the same search syntax. A PubMed search was conducted covering articles published from July 2006 through December 2015, using the following MeSH terms: “SSRI,” “serotonin reuptake inhibitors,” “antidepressive agents: second-generation”, “child”, and “adolescent”; specific names of antidepressant medications; and “randomized

controlled trial”. Relevant trials were also identified through reference lists from selected studies, as well as author’s names searches based on studies included in the original systematic review. We also conducted searches in the ClinicalTrials.gov registry looking for unpublished work and contacted with individual researchers.

Following the previous review, only randomized controlled trials in youth (aged 6 to 18 years) with major depressive disorder that studied SSRIs as well as other novel antidepressants were included. For inclusion purposes, response data should be available for patients treated with both placebo and antidepressants, as measured by the Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) score. Two independent researchers (C.G. and L.B.) assessed the inclusion and exclusion criteria on the papers identified in the electronic searches, and a third researcher (C.K.) was consulted in case of divergences.

Data from the previous review

We performed data extraction for each study included in Bridge et al. (2009) in order to ascertain comparability of data from the four new studies to be added to the previous analysis. Again, two independent researchers revised each information (C.G. and L.B.), and later missing data or rounding discrepancies were discussed with J.B. and corrected.

Outcome definition

Response to treatment was defined as a rating of ≤ 2 (“much improved” or “very much improved”) on the CGI-I score at the end of treatment, pointing to a clinically significant symptom reduction consistent with no longer meeting criteria for a depressive episode.

Predictors of response

Following the original review, predictor candidates were age, gender, race (white/Caucasian percent), number of patients randomized, number of study sites, average number of participants per study site, number of treatment weeks, location of study (USA versus non-USA), use of a placebo run-in period, duration of depressive episode, recurrent depression (first episode percent) and severity of illness measured by CDRS-R and CGI-S score at baseline.

Statistical analyses

Statistical tests were chosen based on the Bridge et al. (2009) study, rigorously following their analyses' strategy. Pearson correlation coefficients (r) and linear regression were used to evaluate associations between continuous variables. Associations between continuous and categorical variables were calculated using Spearman rank correlation (placebo run-in period, study location, and number of treatment weeks). A two-tailed p -value ≤ 0.05 was considered statistically significant for all statistical tests. We also conducted sensitivity analyses, deleting each trial and calculating r and ρ to endorse that no single trial disproportionately led to specific results. Placebo response influence on the difference between placebo and antidepressant in efficacy was tested using a measure of efficacy-risk difference (indicating the difference in the proportion of CGI-I score responders). Statistical analyses were conducted with SPSS, version 21.0 (SPSS, Inc., Chicago).

Results

After initial identification of 612 abstracts, 244 articles were selected for full-text review. Trials that remained for assessment in detail were excluded for a variety of reasons (see Figure 1). Two studies were excluded due to absence of proper CGI-I rating (information confirmed after contact with authors), preventing further analyses (Atkinson et al., 2014; Emslie et al., 2014). Another exclusion was performed due to extended age range (13-19 years), as it impairs comparability (Riggs et al., 2007). Two other studies were excluded, as they did not use CGI-I and used a different age range definition (age range <20 years and <25 years)(Cornelius et al., 2010; Cornelius et al., 2009). Using first and senior author names, we identified a study using selegiline transdermal patch (DeBello et al., 2014); that study, however, was excluded because the drug was not considered a second-generation antidepressant. From the PubMed search, two studies fulfilled all criteria and were included: "Escitalopram in the Treatment of Adolescent Depression: A Randomized Placebo-Controlled Multisite Trial" (Emslie et al., 2009) and "The short-term safety and efficacy of fluoxetine in depressed adolescents with alcohol and cannabis use disorders: a pilot randomized placebo-controlled trial" (Findling et al., 2009). At ClinicalTrials.gov we identified two additional unpublished studies: "Paxil Japanese Post Marketing Pediatric Study in depression" (NCT 00812812) and "A Study of DVS

SR in treatment of children and adolescents outpatients with MDD” (NCT01372150), which met criteria for subsequent analyses and were included in our update. Another trial (NCT00353028) seemed to match our inclusion criteria, although the data on results was not available on ClinicalTrials.gov nor was provided by pharmaceutical companies (Abbot and Solvay) after request.

Included samples' characteristics

In the original review, (Bridge et al., 2009) from the 12 selected studies, 2,862 patients were included in the main analysis. The mean proportion of placebo responders was 46% (range 33% to 57%) compared to 59% (range 47% to 69%) for active drug responders. Median age was 12.3 years (range 12 to 15.6), and median proportion of female participants was 53% (range 46% to 66%). Analyzing strictly the new studies, mean proportion of placebo responders was 49%, and mean proportion of antidepressant responders was 60%. Median age was 14.6 (range 12.7 to 16.2) and median proportion of females was 56.5% (range 15% to 61%). Combining data from all studies (Table 1) the entire sample size increased around 26%, as 746 participants have been included from studies conducted in the past 10 years. Therefore, the present review gathers data from a total of 3,608 individuals. The median age of the aggregate sample is 12.7 years (range 12 to 16.5); the median proportion of female participants is 52.5% (range 15 to 66); the mean proportion of placebo responders is 46.5% (range 33.3% to 62.6%); and the mean proportion of medication responders is 59% (range 47.2% to 73.4%).

Predictors of response

Correlation analyses between proportion of placebo responders and study and patient characteristics are described in Table 2. Bridge et al. (2009) identified as significant correlates the number of studies sites, mean number of participants per study site, number of patients randomized, CGI-S at baseline. In the present study, significant correlations were found for number of study sites (Figure 2) and number of patients randomized. Mean number of participants per study site and severity of illness at baseline, assessed with CGI-S and CDRS-R, were not associated with placebo response in this update. Study duration, use of placebo run-in period, female proportion, white skin color proportion, history of recurrent depression, or illness duration were not correlated with the outcome. In regard to predictors of antidepressant response, number of patients randomized and female proportion

were significantly associated with response rates to active drugs.

Sensitivity analyses confirmed that the significant associations with placebo response were unresponsive to the exclusion of any single trial in the combined sample, with r estimates for number of patients randomized and for number of study sites changing from $r=0.709$ to $r=0.799$ and from $r=0.749$ to $r=0.828$, respectively. We have also assessed the impact of iterative single trial exclusion onto other factors significantly associated with outcome in the original, but not in the current review. We identified that the exclusion of the GSK Paroxetine 2011 study resulted in significant correlations with both CGI-S ($r=-0.612$, $p<0,05$) and mean number of participants per study site ($r=-0.661$, $p<0,05$) – both in accordance with the results reported by Bridge et al. (2009).

Study characteristics that were significantly associated with placebo response (number of study sites and number of patients randomized) were correlated ($r=0.852$, $p<0.001$). Based on the strategy employed in the original review, number of study sites was the only variable to survive both a backward-stepping multiple regression analysis controlling for site related variables and to enter a forward-stepping regression model predicting proportion of placebo response. Confirming previous findings, there was no evidence that severity of illness played a role in predicting placebo response: in a multiple linear regression analysis using a logit transformation of the proportion of placebo responders per study as the dependent variable, only number of study sites (Beta=0.770, $t=4.167$, $df=11$, $p=0.002$, partial $r=0.812$), but not CGI-S (Beta=-0.211, $t=-1.143$, $df=11$, $p=0.283$, partial $r=-0.356$), remained a predictor.

Differently from the previous review, the proportion of placebo responders and that of antidepressant responders were correlated ($k=16$, $r=0.679$, 95%CI from 0.28 to 0.88, $p=0.004$). The proportion of individuals responding to placebo was marginally associated with the risk difference in CGI-I response between active drug and placebo ($k=16$, $r=-0.496$, 95%CI from -0.80 to -0.0004, $p=0.05$). This association of risk difference in placebo response was not significant after correcting for number of study sites. Moreover, the proportion of active drug responders was not associated with risk difference ($k=16$, $r=0.30$, 95%IC from -0.23 to 0.69, $p=0.26$).

The present review encompasses data from published work from 1997 to 2009 (plus two unpublished studies). Keeping in line with our focus in updating the original work,

we decided to perform the same additional analyses from their study. Regarding publication year, differently from the Bridge *et al.* results, we identified no correlation with the proportion of participants responding to placebo ($k=12$, $r=0.46$, 95%CI from -0.16 to 0.82, $p=0.134$). Also differently from the original study, number of study sites was not associated with publication year ($k=12$, $r=0.402$, 95%CI from -0.22 to 0.79, $p=0.195$). Considering the fact that four studies have not been published until December 2015, we also analyzed the association between year of study conclusion and placebo response, and no correlations were found.

Discussion

The present study represents an update of a systematic review on predictors of placebo response in major depression among children and adolescents. We were able to include published and unpublished work from the past ten years. The main finding is that, even with the inclusion of 746 individuals in the analysis, number of study sites remained as the strongest predictor of placebo response in clinical trials of pediatric depression, in line with previous results. In our review, severity of illness as measured by CGI-S and CDRS-R was not significantly correlated with both placebo and antidepressant response.

A shift towards large multisite trials may be implicated in some of the findings. Patient recruitment can be associated with placebo response, even if investigators exclude individuals with mild presentations of depression, selecting only moderate to severe patients in an effort to deal with high placebo response observed over the last years. Nevertheless, a study with treatment-resistant MDD (patients who had hospitalization before or prior failed medication trials) showed a placebo effect around 70% (Birmaher *et al.*, 1998). Placebo effect is one of the most replicated finding in randomized clinical trials, although methodological differences might be related to the different levels across studies. The use of structured interviews, age-appropriate and proper trained and inter-reliability process, use of certified child psychiatrists and close monitoring of study sites should be examined in smaller studies to address placebo response in antidepressant trials (Parellada *et al.*, 2012).

Another finding in the original review (Bridge *et al.*, 2009) was that the intensity of placebo response was correlated with drug-placebo difference in efficacy, which was not the case for antidepressant response. In our update, the proportion of placebo

responders was marginally associated with the risk difference between CGI-I responders in active drug and placebo. Confirming previous results, in our analyses antidepressant response was not significantly correlated to drug-placebo risk difference in CGI-I. In this updated review, unlike in the original work, the proportion of placebo responders was significantly correlated with proportion of antidepressant responders ($r=0.679$, $p=0.004$). This would be in accordance with an additive model of response, in which the active drug effect incorporates the placebo effect (Kirsch, 2000). Another result not confirmed by our update is the association between placebo response and both year of publication and number of study sites. It should be noticed, however, that in the Bridge et al. study (2009), after correction for number of study sites, no association with publication year was observed.

This systematic review is not without limitations. Two duloxetine (Atkinson et al., 2014; Emslie et al., 2014) studies could not be included and interpreted since CGI-I was not collected. Atkinson et al. (2014) presented similar mean changes in CDRS-R at ten weeks between fluoxetine -23.7, duloxetine -24.3 and placebo -24.3, showing no drug-placebo difference. Emslie et al. (2014) suggested that neither investigational drug (duloxetine in flexible doses or fluoxetine, an active control) separated from placebo. CDRS-R changes were -23.9 in the duloxetine 60 mg arm, -24.6 in the duloxetine 30 mg arm, -22.6 in the fluoxetine arm, and -21.6 in the placebo arm. A selegiline clinical trial (DelBello et al., 2014) was excluded because it was not considered a second-generation antidepressant, as well having a different presentation, as transdermal patch. There is some evidence that different ways of administration of the drug can lead to different placebo response (Finniss et al., 2010). Again, this study showed high levels of placebo response in terms of CGI-I scores (59.3% in the placebo arm versus 58.6% in the selegiline arm). A trial that investigated the efficacy of fluvoxamine (NCT00353028) was not included because no access to data was provided by the drug manufacturers after request. The inclusion of this study would represent an addition of 90 participants to the total sample.

The work by Findling et al. (2009) was included in our analysis, but it should be noticed that this trial had as an inclusion criterion the diagnosis of substance use disorder. This could be regarded as a possible limitation to our review results, due to increased heterogeneity. Nonetheless, such comorbidity is not infrequent in clinical practice and no exclusion criterion in this regard was present in the Bridge et al. (2009) report. Also, all adolescents in this study also presented MDD, and analyses

without this study did not change the findings of the present review. In fact, the only difference identified via sensitivity analyses occurred with the exclusion of the GSK/paroxetine study: despite the maintenance of the correlation between number of study sites and placebo response, depression severity as measured by the CGI-S score and mean number of participants per study site both also exhibited association with placebo response, as it was the case in the previous review (Bridge et al., 2009).

As it occurs with all scientific endeavors, conclusions regarding predictors of placebo response remain transitional. The existence of other unpublished studies or even results of trials to be conducted in the future could of course modify our results. However, we have replicated a systematic review after a decade, with an increase of 26% in the final sample size, and the main finding remains significant. Number of study sites remains the strongest predictor of placebo response, even controlling to symptoms severity. It should be noticed that there were other findings identified in the previous review that were not replicated here, what could be the focus of future studies.

Clinical significance

Increasing evidence suggests that the limited efficacy of antidepressants for the treatment of pediatric depression might be a consequence of a high degree of placebo response in this age range. Therefore, the investigation on predictors of placebo response could be relevant to both research and clinical practice in this field. In the present article, an update of a systematic review that included randomized clinical trials from the past decade confirms major findings from previous review. Despite an increase of around 26% in the total sample size, number of study sites remains the strongest predictor of placebo response among children and adolescents. Clinicians should consider this finding when interpreting results of treatment efficacy from randomized clinical trials of second-generation antidepressants in pediatric depression.

Disclosure and acknowledgements

Dr. Kieling receives research support from Brazilian public agencies Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de

Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS). He also receives authorship royalties from publishers Artmed and Manole.

Cristiane Tezzari Geyer has received research support from Brazilian public agency Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Lucas Ferreira Battel has received research support from Brazilian public agency Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Thiago Botter Maio Rocha has no conflict of interest.

Silvia Schuch Goi has received research support from Brazilian public agency Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Dr. Raffael Massuda has received research support from Brazilian public agency Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

References

- Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, Emslie GJ, March JS: A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 24:180-189, 2014.
- Berard R, Fong R, Carpenter DJ, Thomason C, Wilkinson C: An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:59-75, 2006.
- Birmaher B, Waterman GS, Ryan ND, Perel J, McNabb J, Balach L, Beaudry MB, Nasr FN, Karambelkar J, Elterich G, Quintana H, Williamson DE, Rao U: Randomized, controlled trial of amitriptyline versus placebo for adolescents with "treatment-resistant" major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:527-535, 1998.
- Bridge JA, Birmaher B, Iyengar S, Barbe RP, Brent DA: Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 166:42-49, 2009.
- Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, Ren L, Brent DA: Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 297:1683-1696, 2007.
- Cornelius JR, Bukstein OG, Douaihy AB, Clark DB, Chung TA, Daley DC, Wood DS, Brown SJ: Double-blind fluoxetine trial in comorbid MDD-CUD youth and young adults. *Drug Alcohol Depend* 112:39-45, 2010.

- Cornelius JR, Bukstein OG, Wood DS, Kirisci L, Douaihy A, Clark DB: Double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in adolescents with comorbid major depression and an alcohol use disorder. *Addict Behav* 34:905-909, 2009.
- DelBello MP, Hochadel TJ, Portland KB, Azzaro AJ, Katic A, Khan A, Emslie G: A double-blind, placebo-controlled study of selegiline transdermal system in depressed adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 24:311-317, 2014.
- Emslie GJ: Understanding placebo response in pediatric depression trials. *Am J Psychiatry* 166:1-3, 2009.
- Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, Nilsson M, Jacobson JG: Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:1205-1215, 2002.
- Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, March JS: A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 24:170-179, 2014.
- Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A, Tourkodimitris S: Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:721-729, 2009.
- Findling RL, Pagano ME, McNamara NK, Stansbrey RJ, Faber JE, Lingler J, Demeter CA, Bedoya D, Reed MD: The short-term safety and efficacy of fluoxetine in depressed adolescents with alcohol and cannabis use disorders: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 3:11, 2009.
- Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F: Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 375:686-695, 2010.
- Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, Hagino OR, Koplewicz H, Carlson GA, Clarke GN, Emslie GJ, Feinberg D, Geller B, Kusumakar V, Papatheodorou G, Sack WH, Sweeney M, Wagner KD, Weller EB, Winters NC, Oakes R, McCafferty JP: Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:762-772, 2001.
- Kirsch I: Are drug and placebo effects in depression additive? *Biol Psychiatry* 47:733-5, 2000
- March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, Burns B, Domino M, McNulty S, Vitiello B, Severe J, Treatment for Adolescents With Depression Study T: Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 292:807-820, 2004.
- Parellada M, Moreno C, Moreno M, Espliego A, de Portugal E, Arango C: Placebo effect in child and adolescent psychiatric trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 22:787-799, 2012.

- Riggs PD, Mikulich-Gilbertson SK, Davies RD, Lohman M, Klein C, Stover SK: A randomized controlled trial of fluoxetine and cognitive behavioral therapy in adolescents with major depression, behavior problems, and substance use disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161:1026-1034, 2007.
- Rocha TB, Zeni CP, Caetano SC, Kieling C: Mood disorders in childhood and adolescence. *Rev Bras Psiquiatr* 35 Suppl 1:S22-31, 2013.
- Rutherford BR, Roose SP: A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry* 170:723-733, 2013.
- Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK: Depression in adolescence. *Lancet* 379:1056-1067, 2012.
- Usala T, Clavenna A, Zuddas A, Bonati M: Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:62-73, 2008.
- Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, Childress A, Donnelly C, Deas D, Sertraline Pediatric Depression Study G: Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 290:1033-1041, 2003.
- Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M: Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 287:1840-1847, 2002.
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Johns N, Burstein R, Murray CJ, Vos T: Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 382:1575-1586, 2013.

Figure 1. Flowchart of study selection.

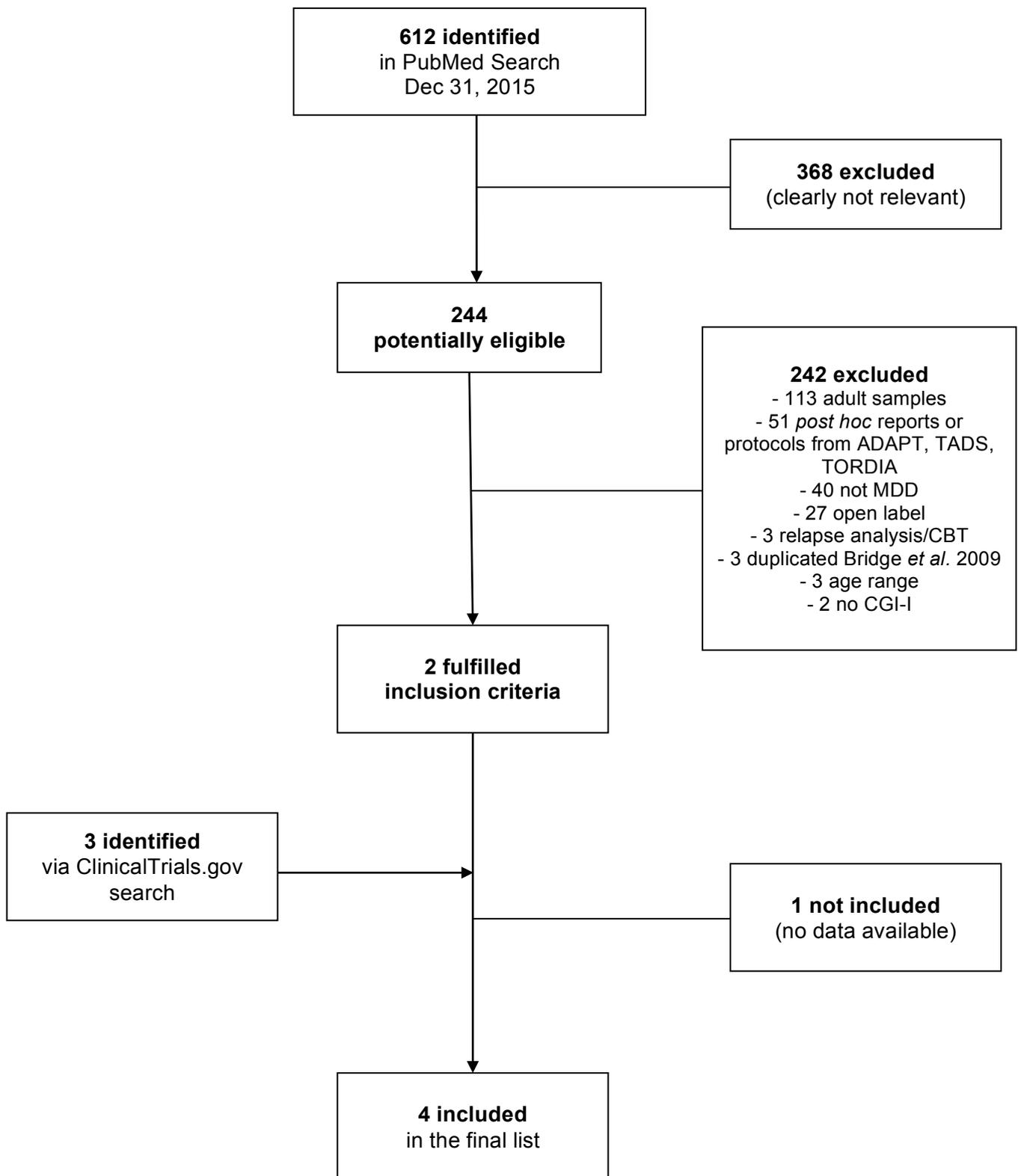


Figure 2. Response difference (active drug - placebo) in terms of proportion of patients reaching CGI-I ≤ 2 according to number of study sites.

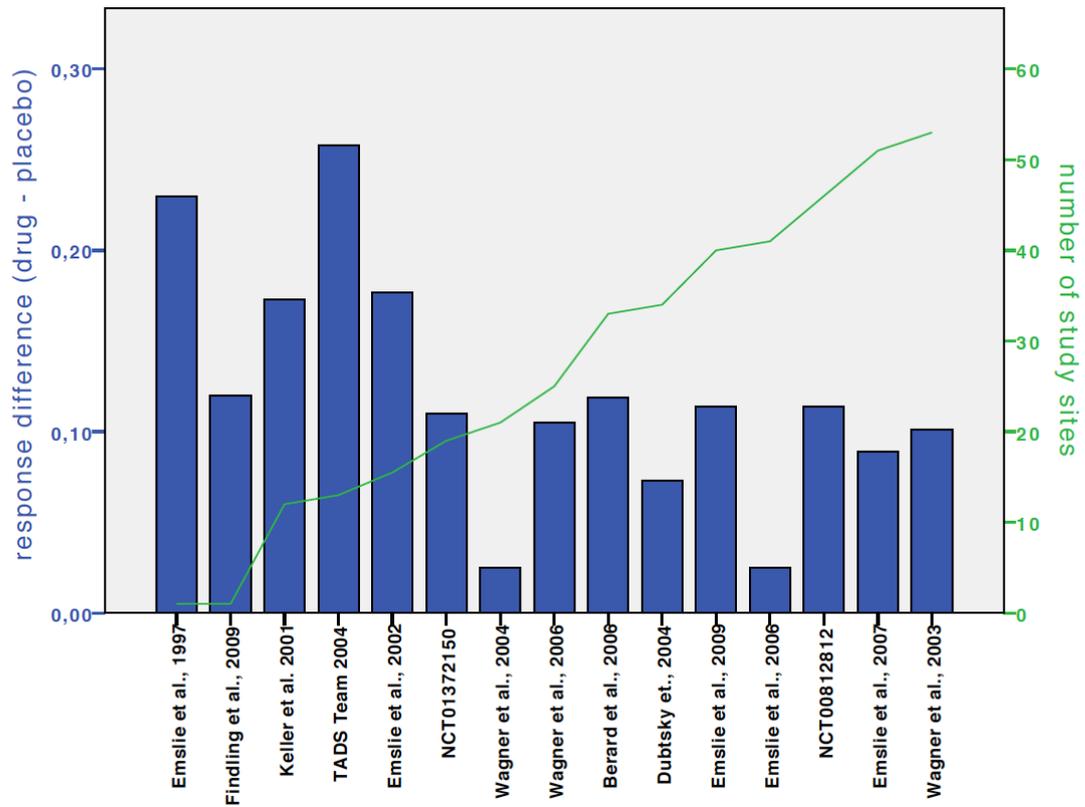


Table 1. Characteristics of placebo-controlled trials of second-generation antidepressants in children and adolescents with major depressive disorder^a

Study (Reference Number)	Active Medication, Daily Dose	Year Study Ended	N	Mean Age (Years)	Percent Female	Percent White	Percent First Episode	Study Duration (Weeks)	Number of Study Sites	Mean Number of Subjects Per site	Placebo Run-in Period	Mean CDRS-R at Entry		Mean CGI-S at Entry		Mean Duration of Illness		Proportion of Responders	
												Placebo	Active Drug	Placebo	Active Drug	Placebo	Active Drug	Placebo	Active Drug
Emslie et al. 1997 ^b	Fluoxetine 20 mg	1995	96	12.35	46	79.17	47.91	8	1	96	yes	57.6	58.5	4.9	5.1	3.20	3.40	0.33	0.56
Keller et al. 2001	Paroxetine 20-40 mg	1997	180 ^c	14.95	64	81.67	79.06	8	12	15	no	-	-	-	-	12.50	14.40	0.48	0.66
Emslie et al. 2002 ^b	Fluoxetine 20 mg	1999	219	12.69	49	82.19	78.90	9	16	14	yes	55.1	57.1	4.4	4.5	14.14	14.00	0.37	0.52
Wagner et al. 2003	Sertraline 50-200 mg	2001	376	12.0	51	70.48	86.00	10	53	7	no	64.6	64.3	4.5	4.6	21.98	24.20	0.53	0.63
TADS Team 2004 ^b	Fluoxetine 10-40 mg	2003	221 ^d	14.6	54	73.8	86.00	12	13	17	no	61.2	58.9	4.8	4.7	17.34	17.30	0.35	0.61
Wagner et al. 2004 ^b	Citalopram 20-40 mg	2001	178	12.1	53	77	80.45	8	21	9	yes	57.8	58.8	4.3	4.4	18.60	20.80	0.45	0.47
Wagner et al. 2006 ^b	Escitalopram 10-20 mg	2004	268	12.3	52	71.21	-	8	25	11	yes	56.6	54.5	4.4	4.2	15.60	16.70	0.52	0.63
Berard et al. 2006	Paroxetine 20-40 mg	1998	286	15.6	66	68	70.18	12	33	9	yes	-	-	4.2	4.2	19.05	16.60	0.57	0.69
Emslie et al. 2006	Paroxetine 10-50 mg	2001	206	12.0	47	79.31	53.00	8	41	5	no	62.6	60.7	4.3	4.3	24.90	26.90	0.46	0.49
Emslie et al. 2007 ^b	Venlafaxine 37.5-225 mg	2001	367	12.24	46	78	85.87	8	51 ^e	7	yes	55.8	56.4	4.5	4.5	21.35	21.00	0.52	0.61
Emslie et al. 2002 ^{b, f}	Nefazodone 100-600 mg	2001	206	14.7	59	78	73.00	8	15	14	no	61.7	60.3	-	-	18.48	15.40	0.42	0.62
Dubtsky et al. 2004 ^b	Mirtazapine 15-45 mg	2000	259	12.2	52	81	-	8	34	8	no	58.6	58.0	-	-	-	-	0.49	0.57
Emslie et al. 2009 ^b	Escitalopram 10-20 mg	2007	316	14.6	59	75.64	71.15	8	40	8	yes	56.0	57.6	4.4	4.6	16.50	15.70	0.53	0.64
Findling et al. 2009 ^b	Fluoxetine 10-20mg	-	34	16.46	15	73.52	-	8	1	34	no	53.9	53.0	4.37	4.28	61.17	46.25	0.38	0.50
GSK 2011 ^g	Paroxetine 10-40mg	2011	56	14.6	61	0	-	8	19	3	yes	56.8	55.4	3.9	4.1	-	-	0.41	0.52
Pfizer 2015 ^g	Desvenlafaxine 10-50 mg Fluoxetine 10-20 mg	2015	340	12.7	54	64.9	-	8	46	7	no	-	-	-	-	-	-	0.63	0.734 ^h

^a CDRS-R=Children's Depression Rating Scale-Revised; CGI-S=Clinical Global Impression severity scale; TADS=Treatment for Adolescents With Depression Study.

^b Trial conducted only in the United States.

^c Number of patients randomized to paroxetine and placebo groups (275 patients in total were randomized).

^d Number of patients randomized to fluoxetine only and placebo groups (439 patients in total were randomized).

^e Data from one study site were excluded from efficacy analyses.

^f Reported as abstract/poster.

^g Data from ClinicalTrials.org

^h Combined Active Drug- DVS and Fluoxetine

Table 2. Predictors of response to placebo and to medication in trials of antidepressants for children and adolescents with major depressive disorder.

Characteristic	Number of trials	Association with Placebo Response			Association with Medication Response		
		Correlation ^b	95% IC	t	Correlation ^b	95% IC	t
Trial Characteristics							
Number of Patients Randomized	16	0.747**	0.40 to 0.91	4.2	0.639**	0.21 to 0.86	3.11
Number of Study Sites	16	0.791**	0.49 to 0.92	4.84	0.387	-0.13 to 0.74	1.57
Mean Number of participants per study site (multisite trials)	14	-0.434	-0.78 to 0.13	-1.67	0.197	-0.37 to 0.66	0.70
Number of Treatment Weeks ^c	16	0.007	-0.64 to 0.65	0.02	0.222	-0.24 to 0.61	0.92
Trial Conducted only USA ^c (yes/no)	16	-0.434	-0.76 to -0.001	-2.12	-0.336	-0.82 to 0.25	-1.19
Placebo Run-in Period (yes/no) ^c	16	-0.014	-0.51 to 0.50	-0.05	-0.108	-0.57 to 0.39	-0.41
Patient Characteristics							
Proportion of Female Total	16	0.357	-0.17 to 0.72	1.43	0.483	-0.02 to 0.79	2.06
Proportion of Female Subgroup Placebo/Active Drug	16	0.332	-0.20 to 0.71	1.32	0.534*	0.05 to 0.81	2.36
Proportion of White Total	16	0.031	-0.47 to 0.52	0.12	0.103	-0.41 to 0.57	0.39
Proportion of White Subgroup Placebo/Active Drug	15	0.091	-0.44 to 0.58	0.33	0.123	-0.42 to 0.60	0.45
Proportion of participants with a single episode	11	0.230	-0.43 to 0.73	0.71	0.294	-0.37 to 0.76	0.92
Mean CDRS-R score at baseline	13	0.136	-0.49 to 0.64	0.46	0.207	-0.39 to 0.68	0.70
Mean CGI-S score at baseline	12	-0.365	-0.78 to 0.26	-1.24	0.124	-0.48 to 0.65	0.40
Mean duration of illness at baseline	13	-0.062	-0.59 to 0.51	-0.21	-0.407	-0.78 to 0.19	-1.48

^a CDRS-R=Children's Depression Rating Scale–Revised; CGI-S=Clinical Global Impression severity scale; TADS=Treatment for Adolescents With Depression Study.

^b Pearson's except as indicated in footnote c

^c Spearman rank correlation coefficient; 95% confidence interval estimated using bias-corrected bootstrap method.

* p≤0,05; **p≤0,01

6. Considerações finais

A depressão na infância e adolescência é um transtorno prevalente e com potencial para prejuízo funcional importante em um momento de vida de aprendizado, formação acadêmica, interação social e escolha profissional.[8] Há muito interesse relacionado à compreensão da síndrome e seu melhor tratamento. Houve um período em que as decisões terapêuticas não eram mais do que uma simples extrapolação de conhecimento adquirido em depressão em adultos. Entretanto, apesar de diversas similaridades clínicas, etiológicas e de comorbidades, há fatores específicos relacionados à depressão em jovens, com consequente necessidade de estudos contemplando essa faixa etária especificamente.

Uma das diferenças é relacionada ao sucesso do tratamento medicamentoso. Os altos níveis de resposta ao placebo nesta população faz com que muitos ensaios clínicos não consigam comprovar a superioridade da droga ativa em relação ao placebo. O efeito placebo é um dos achados mais replicados e conhecidos de ensaios clínicos randomizados, embora seus níveis variem consideravelmente entre estudos, o que sugere que diferentes metodologias empregadas possam estar associadas a este efeito.[93, 94] Persistem dúvidas se esta melhora relacionada ao controle é sustentada ao longo do tempo e se a magnitude do efeito placebo é semelhante em circunstâncias diferentes às apresentadas em ensaios clínicos randomizados – e esses questionamentos ainda devem ser explorados. Os conceitos de eficácia e de efetividade, de certa forma, abordam essa discrepância, na medida em que, enquanto o primeiro consiste em redução de sintomas em ambiente experimental, o segundo enfoca a redução de sintomas em condições clínicas de rotina. É provável, por exemplo, que os pacientes em ambientes clínicos gerais não recebam todo o cuidado intenso que acabem recebendo as crianças e adolescente alocadas para o grupo placebo em estudos de fase III. Algumas das condições terapêuticas inespecíficas também estão presentes no acompanhamento clínico, e conclusões precipitadas sobre não haver tratamento eficaz para depressão na infância e adolescência devem ser evitadas.

Há evidência de que participantes em ensaios clínicos randomizados têm melhor resposta que indivíduos elegíveis ao estudo porém provenientes da clínica ambulatorial.[95] Motivação, alto nível de atenção recebida, monitoramento próximo, aliança terapêutica e empatia podem ser fatores críticos em resposta terapêutica. O ensaio clínico pode ter um efeito terapêutico isoladamente, sendo mais terapêutico para crianças e adolescentes, comparado com adultos.

Compreender os mecanismos do efeito placebo em ensaios clínicos para depressão na infância e na adolescência tem relevância no futuro do tratamento e no planejamento de estudos sobre o transtorno. Essa revisão sistemática teve o objetivo de atualizar dados sobre

preditores de resposta ao placebo nos últimos dez anos. Cabe destacar que, dentre os artigos incluídos nesta análise desde então, apenas um ensaio clínico mostrou superioridade da droga relativamente ao placebo – com o fármaco escitalopram, em 2009.[50] Além disso ao se examinar características dos estudos incluídos na análise de Bridge *et al.* em 2009 [19] constata-se que os únicos estudos publicados a apresentar diferença entre porcentagem de respondedores à medicação e ao placebo acima de 20% foram os estudos de Emslie 1997[96] e o TADS *Treatment for adolescent with depression study*. [40] O primeiro foi realizado em um centro de pesquisa apenas, utilizando fluoxetina em uma amostra de 96 pacientes. O segundo estudo foi o maior estudo já realizado em depressão na infância e na adolescência publicado até o momento, com 439 pacientes randomizados para psicoterapia cognitivo comportamental, fluoxetina, tratamento combinado ou placebo. Bridge *et al.*[19] demonstraram que o número de locais de estudo é o preditor mais importante para a resposta ao placebo. Varigonda *et al.*, em metanálise recente, sugeriram que estudos multicêntricos não estavam associados a menor diferença entre placebo e a droga estudada no que diz respeito à resposta precoce com antidepressivos.[97] Apesar da discrepância com nosso estudo, o mesmo não utilizou o critério de CGI-I como desfecho principal, como sugerido pelo estudo de Bridge e, além disso, não incluiu quatro estudos não publicados (dois identificados por Bridge *et al.* e outros dois, pela nossa revisão).

É importante destacar que nesta revisão sistemática sobre preditores de efeito placebo em depressão na infância e na adolescência, a inclusão de quatro estudos nos últimos dez anos com o acréscimo de 746 indivíduos à análise não mudou o resultado principal encontrado em Bridge *et al.*[19] O número de locais de estudo é ainda a característica mais associada com resposta ao placebo, mesmo controlando para gravidade de sintomas. Diferentemente do estudo de 2009, a gravidade de sintomatologia depressiva, medida por CDRS-R ou CGI-I não esteve associada a resposta ao placebo nesta revisão atualizada.

Outro achado durante a busca para realizar a atualização de Bridge *et al.* foi a escassez de novos estudos em antidepressivos em crianças e adolescentes com depressão. Houve um aumento na inclusão de crianças e adolescentes em ensaios clínicos no início da década de 2000, muito provavelmente devido a mudanças de legislação nos Estados Unidos, que passaram a incentivar estudos nessa faixa etária.[84] Entretanto, esta revisão demonstra que, desde 2006, houve uma diminuição importante na publicação de pesquisa clínica em crianças e adolescentes com depressão. Essa diminuição pode estar relacionada ao não estímulo em publicar dados de estudos negativos e à dificuldade em demonstrar diferenças entre placebo e droga ativa, quando os estudos nessa faixa etária apresentam historicamente altos níveis de resposta ao placebo. Ao se examinar apenas os quatro estudos incluídos desde 2006, a proporção média de resposta ao placebo é de 49%. Os índices de resposta ao antidepressivo nessa mesma população oscilaram entre 50% a 73%. Esses resultados de

resposta ao antidepressivo são similares aos apresentados em estudos que foram capazes de mostrar superioridade da droga na década passada. Uma metanálise que incluiu inibidores seletivos de recaptção de serotonina e antidepressivos tricíclicos também revelou que a diferença entre a droga ativa e o placebo é considerada modesta, entre 10%. [93]

Um estudo semelhante a este, publicado em 2010, investigou preditores de resposta ao placebo no tratamento de transtornos internalizantes em crianças e adolescentes. Cohen *et al.* [52] identificaram 23 ensaios clínicos que analisavam ansiedade, depressão e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Seus principais resultados apontavam para uma correlação negativa entre resposta ao placebo e porcentagem de pacientes caucasianos e duração de doença. A única característica metodológica associada com menor resposta ao placebo foi o período de retirada de medicação anterior a entrada no estudo (*wash-out period*). A resposta ao placebo foi diferente de acordo com a patologia estudada, com maiores níveis em transtornos depressivos, intermediários em ansiedade e menores em TOC. O nível de resposta ao placebo (e não o nível de resposta ao antidepressivo) foi o melhor preditor de superioridade da droga relacionado ao placebo em crianças e adolescentes com transtornos internalizantes. A resposta média ao placebo em estudos positivos foi de 32,7% e, em estudos negativos, foi de aproximadamente 47%. No presente estudo, a média de resposta ao placebo em estudos positivos foi de 43% e, em estudos negativos, foi de 49% – entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Esta revisão sistemática tem como vantagem a busca de estudos através da ferramenta ClinicalTrials.gov. Este empreendimento foi fundado em 2000, porém somente em 2005 o *International Comitee of Medical Journal Editors* (ICMJE) passou a requerer o registro do estudo como condição para publicação. Esta é a primeira revisão sistemática de estudos em antidepressivos em crianças e adolescentes com depressão que pôde certificar-se nos últimos dez anos dos estudos em sua totalidade. Anteriormente a 2006, ocasião dos últimos estudos a serem incluídos na revisão de Bridge, não há certeza de um maior viés de publicação devido a indisponibilidade desta ferramenta, levando até mesmo uma maior resposta aos antidepressivos estudados.

Este estudo tem uma série de limitações. Dois ensaios clínicos com a droga duloxetina [98] não puderam ser incluídos e interpretados já que a CGI-I não havia sido coletada e este era um critério de inclusão. Atkinson *et al.* [98] apresentaram como resultado que a média de mudança em CDRS-R em dez semanas foi similar entre fluoxetina (-23,7), duloxetina (-24,3) e placebo (-24,3), não sendo possível demonstrar superioridade da droga perante o placebo. Emslie *et al.* [99] relataram resultados semelhantes, sendo que a droga investigada e o controle ativo (fluoxetina) não apresentaram separação do placebo. A mudança média em CDRS-R foi de -23,9 para duloxetina 60 mg; -24,3 para duloxetina 30 mg; -22,6 para

fluoxetina; e -21,6 para placebo. O escore CGI-I foi definido como desfecho principal no estudo atualizado de Bridge *et al.*, e seus autores justificaram esta decisão para reduzir a possível heterogeneidade entre escalas empregadas nos estudos, visando prevenir associações irrelevantes devido a esse possível defeito. Um estudo com selegilina[23] foi excluído em função de este fármaco não poder ser considerado um antidepressivo de segunda-geração. Além disso, a medicação e seu respectivo placebo tinham um meio de administração diferente, sob forma de adesivo transdérmico. Há evidências que modos diferentes de administração de placebo podem levar a aumento de resposta ao placebo.[54] Novamente, este estudo apresentou altos níveis de resposta ao placebo em termos de resposta medida pela CGI-I, com 59,3% no braço placebo e 58,6% no braço da medicação ativa. Outro estudo investigando fluvoxamina (NCT00353028) não pôde ser incluído, pois seus resultados não estavam disponíveis e ele ainda não havia sido publicado mesmo tendo sido concluído em 2009. As indústrias farmacêuticas Abbot e Solvay foram contatadas e não concordaram com o fornecimento dos resultados. Um total de 90 participantes teria sido somado às análises finais (12% da amostra incluída em 2016 e cerca de 3% da amostra total).

Outra possível limitação poderia ser a inclusão do estudo de Findling *et al.*[100]. Este trabalho foi incluído em nossa análise mesmo tendo recrutado pacientes com depressão e transtorno por uso de substâncias. Essa inclusão pode ser criticável como uma possível heterogeneidade de sintomatologia à nossa análise; todavia, esse estudo foi selecionado pois preenchia critérios de inclusão criados por Bridge *et al.* Todos os adolescentes neste estudo apresentavam critérios plenos para transtorno depressivo, e uma análise de sensibilidade excluindo este estudo individualmente não modificou nossos resultados. Por outro lado, a exclusão do estudo GSK – paroxetina nesta mesma análise de sensibilidade indicou correlações significativas entre a proporção de respondedores ao placebo e as variáveis de gravidade de doença inicial e de média de número de participantes por local de estudo, de maneira similar ao trabalho de Bridge *et al.* Entretanto, destaca-se que, em relação ao principal achado (associação com número de locais de estudo), não houve modificação com a retirada deste último estudo em análises de sensibilidade.

As conclusões deste trabalho podem ser consideradas provisórias. Como visto no parágrafo anterior, a existência de um novo estudo a ser publicado ou algum estudo não publicado pode ser capaz de modificar os achados. Entretanto, apesar disso, nosso estudo foi capaz de atualizar em uma década uma importante revisão sistemática, gerando um aumento de 26% na amostra total, e ainda manter seu resultado principal significativo. Número de locais de estudo permanece como principal preditor de resposta ao placebo, mesmo controlando para gravidade de sintomas. Nosso estudo não foi capaz de replicar alguns outros achados da

revisão de 2009 de Bridge, e trabalhos futuros poderão identificar mais adequadamente as possíveis razões para tais discrepâncias.

Uma transição nos últimos anos para grandes ensaios clínicos multicêntricos pode estar implicada nesses achados. Ainda há muitas incertezas em relação a ensaios clínicos na depressão na infância e na adolescência, principalmente em encontrar formas de proceder com o efeito placebo. Foi sugerido que novos ensaios clínicos pudessem ser acrescentados de comparadores com controle ativo (droga com estabelecida evidência) e placebo, com três braços de pesquisa.[66] Há hipóteses, entretanto, de que a mera inclusão de um braço a mais no estudo poderia alterar os padrões de resposta, pois o paciente saberia ter menos probabilidade de receber um comprimido inerte.[68]

Fatores relacionados ao recrutamento de pacientes nos ensaios clínicos podem estar levando a esses achados. Muito frequentemente, estudos multicêntricos envolvem locações em países diversos, trazendo dificuldades inerentes a traduções de escalas e estudos de replicação e adaptação cultural. O uso de entrevistas estruturadas, apropriadas a idade estudada, com treinamento intensivo de recursos humanos nos locais de estudo, supervisão de psiquiatras da infância e da adolescência certificados e monitoramento próximo dos locais de estudo deveriam ser examinados em possíveis estudos futuros.[51] Pesquisadores envolvidos na condução de ensaios clínicos têm realizado esforços em diminuir a inclusão de pacientes com depressão leve, tentando lidar com os altos índices de resposta ao placebo. Ainda assim, um estudo clássico de transtorno depressivo resistente ao tratamento (pacientes com hospitalizações ou falha terapêutica medicamentosa prévia) mostrou níveis de resposta ao placebo de 70%.[101]

Resposta ao placebo é um interesse crescente em pesquisa, inclusive em áreas de conhecimento clínico além da Psiquiatria. Em artigo recente no periódico *Science*[102] relatou-se que há investimentos inclusive para um possível teste preditivo biológico para controle dos níveis de resposta ao placebo em estudos clínicos. Em análises de resposta a medicação foi demonstrado que níveis de resposta ao placebo de 44% levariam à necessidade de inclusão de 366 pacientes para demonstrar a superioridade da droga, enquanto que níveis de resposta ao placebo de 24% a amostra poderia ter 72 pacientes, tornando o estudo mais factível e com menores custos. Há interesse na qualificação de ensaios clínicos e um maior controle do efeito placebo, o que já foi estimulado pelo FDA anteriormente, com a autorização para fase de *placebo run-in* nos estudos, embora ainda sem associação com menor resposta ao placebo, como visto nesta revisão.

Nakonezny *et al.*,[22] propôs a construção de um escore de risco para predição de resposta ao placebo. Neste estudo, foram analisados pacientes randomizados ao placebo em um ensaio clínico do antidepressivo selegilina para adolescentes com depressão.[23] Essa

proposta teria como objetivo identificar pacientes com chances maiores de resposta ao placebo para utilizar como controle estatístico, e não como critério de exclusão, o que afastaria o estudo de pacientes da clínica. Ainda há a necessidade de replicação deste achado em outras amostras e seu teste em novos ensaios clínicos. Tal conhecimento aprofundado sobre este tema e fatores associados a uma maior qualidade em ensaios clínicos randomizados é de suma importância, principalmente em vista da diminuição de ensaios sobre depressão na infância e na adolescência.

7. Referências bibliográficas

1. Rocha, T.B., et al., *Mood disorders in childhood and adolescence*. Rev Bras Psiquiatr, 2013. **35 Suppl 1**: p. S22-31.
2. Beardslee, W.R., T.R. Gladstone, and E.E. O'Connor, *Developmental risk of depression: experience matters*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2012. **21**(2): p. 261-78, vii.
3. Lewinsohn, P.M., et al., *Natural course of adolescent major depressive disorder: I. Continuity into young adulthood*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999. **38**(1): p. 56-63.
4. Cyranowski, J.M., et al., *Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model*. Arch Gen Psychiatry, 2000. **57**(1): p. 21-7.
5. Maughan, B., S. Collishaw, and A. Stringaris, *Depression in childhood and adolescence*. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 2013. **22**(1): p. 35-40.
6. Gore, F.M., et al., *Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis*. Lancet, 2011. **377**(9783): p. 2093-102.
7. Patton, G.C., et al., *Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data*. Lancet, 2009. **374**(9693): p. 881-92.
8. Thapar, A., et al., *Depression in adolescence*. Lancet, 2012. **379**(9820): p. 1056-67.
9. Lewinsohn, P.M., et al., *The symptomatic expression of major depressive disorder in adolescents and young adults*. J Abnorm Psychol, 2003. **112**(2): p. 244-52.
10. Murray, M.L., C.S. de Vries, and I.C. Wong, *A drug utilisation study of antidepressants in children and adolescents using the General Practice Research Database*. Arch Dis Child, 2004. **89**(12): p. 1098-102.
11. Zito, J.M., et al., *Antidepressant prevalence for youths: a multi-national comparison*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2006. **15**(11): p. 793-8.
12. Hetrick, S.E., et al., *Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **11**: p. CD004851.
13. Goodyer, I.M., et al., *Forum: the use of selective serotonin reuptake inhibitors in depressed children and adolescents: commentary on the meta-analysis by Hetrick et al*. Curr Opin Psychiatry, 2010. **23**(1): p. 58-61.
14. Emslie, G.J., et al., *Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents*. Am J Psychiatry, 2008. **165**(4): p. 459-67.
15. Bridge, J.A., et al., *Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA, 2007. **297**(15): p. 1683-96.
16. Lawton, A. and O.S. Moghraby, *Depression in children and young people: identification and management in primary, community and secondary care (NICE guideline CG28)*. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2015.

17. Cox, G.R., et al., *Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **11**: p. CD008324.
18. Walsh, B.T., et al., *Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing*. JAMA, 2002. **287**(14): p. 1840-7.
19. Bridge, J.A., et al., *Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder*. Am J Psychiatry, 2009. **166**(1): p. 42-9.
20. Weimer, K., L. Colloca, and P. Enck, *Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators*. Lancet Psychiatry, 2015. **2**(3): p. 246-257.
21. Khan, A., et al., *Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(11): p. 2045-9.
22. Nakonezny, P.A., et al., *Predicting placebo response in adolescents with major depressive disorder: The Adolescent Placebo Impact Composite Score (APICS)*. J Psychiatr Res, 2015. **68**: p. 346-53.
23. DelBello, M.P., et al., *A double-blind, placebo-controlled study of selegiline transdermal system in depressed adolescents*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2014. **24**(6): p. 311-7.
24. Goldman, S., *Developmental epidemiology of depressive disorders*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2012. **21**(2): p. 217-35, vii.
25. Caspi, A., et al., *Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene*. Science, 2003. **301**(5631): p. 386-9.
26. Rocha, T.B., et al., *Gene-Environment Interaction in Youth Depression: Replication of the 5-HTTLPR Moderation in a Diverse Setting*. Am J Psychiatry, 2015. **172**(10): p. 978-85.
27. Kessler, R.C., S. Avenevoli, and K. Ries Merikangas, *Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective*. Biol Psychiatry, 2001. **49**(12): p. 1002-14.
28. Weir, J.M., A. Zakama, and U. Rao, *Developmental risk I: depression and the developing brain*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2012. **21**(2): p. 237-59, vii.
29. Kim-Cohen, J., et al., *Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(7): p. 709-17.
30. Birmaher, B., et al., *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007. **46**(11): p. 1503-26.
31. Hyde, J.S., A.H. Mezulis, and L.Y. Abramson, *The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression*. Psychol Rev, 2008. **115**(2): p. 291-313.
32. American Psychiatric Association, *Transtornos Depressivos*. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Vol. 5. 2014, Brasil.
33. Regier, D.A., E.A. Kuhl, and D.J. Kupfer, *The DSM-5: Classification and criteria changes*. World Psychiatry, 2013. **12**(2): p. 92-8.

34. Fergusson, D.M. and L.J. Woodward, *Mental health, educational, and social role outcomes of adolescents with depression*. Arch Gen Psychiatry, 2002. **59**(3): p. 225-31.
35. Dunn, V. and I.M. Goodyer, *Longitudinal investigation into childhood- and adolescence-onset depression: psychiatric outcome in early adulthood*. Br J Psychiatry, 2006. **188**: p. 216-22.
36. Patel, V., et al., *Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition*. Lancet, 2015.
37. Thapar, A., et al., *Managing and preventing depression in adolescents*. BMJ, 2010. **340**: p. c209.
38. Weisz, J.R., C.A. McCarty, and S.M. Valeri, *Effects of psychotherapy for depression in children and adolescents: a meta-analysis*. Psychol Bull, 2006. **132**(1): p. 132-49.
39. Klein, J.B., R.H. Jacobs, and M.A. Reinecke, *Cognitive-behavioral therapy for adolescent depression: a meta-analytic investigation of changes in effect-size estimates*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007. **46**(11): p. 1403-13.
40. March, J., et al., *Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial*. JAMA, 2004. **292**(7): p. 807-20.
41. Brent, D., et al., *Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **299**(8): p. 901-13.
42. Mufson, L., et al., *A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents*. Arch Gen Psychiatry, 2004. **61**(6): p. 577-84.
43. Rossello, J. and G. Bernal, *The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents*. J Consult Clin Psychol, 1999. **67**(5): p. 734-45.
44. Mufson, L., et al., *Efficacy of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents*. Arch Gen Psychiatry, 1999. **56**(6): p. 573-9.
45. Zhou, X., et al., *Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis*. World Psychiatry, 2015. **14**(2): p. 207-22.
46. Hazell, P., et al., *Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis*. BMJ, 1995. **310**(6984): p. 897-901.
47. Brent, D.A., *Antidepressants and pediatric depression--the risk of doing nothing*. N Engl J Med, 2004. **351**(16): p. 1598-601.
48. Libby, A.M., et al., *Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(6): p. 884-91.
49. Gibbons, R.D., et al., *The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(11): p. 1898-904.
50. Emslie, G.J., et al., *Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. **48**(7): p. 721-9.

51. Parellada, M., et al., *Placebo effect in child and adolescent psychiatric trials*. Eur Neuropsychopharmacol, 2012. **22**(11): p. 787-99.
52. Cohen, D., et al., *Predictors of placebo response in randomized controlled trials of psychotropic drugs for children and adolescents with internalizing disorders*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2010. **20**(1): p. 39-47.
53. Howland, R.H., *Understanding the placebo effect. Part 1: placebo use in clinical trials*. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv, 2008. **46**(5): p. 17-20.
54. Finniss, D.G., et al., *Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects*. Lancet, 2010. **375**(9715): p. 686-95.
55. Gensini, G.F., A.A. Conti, and A. Conti, *Past and present of "what will please the lord": an updated history of the concept of placebo*. Minerva Med, 2005. **96**(2): p. 121-4.
56. Price, D.D., et al., *An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm*. Pain, 1999. **83**(2): p. 147-56.
57. Benedetti, F., et al., *Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses*. J Neurosci, 2003. **23**(10): p. 4315-23.
58. Goebel, M.U., et al., *Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans*. FASEB J, 2002. **16**(14): p. 1869-73.
59. Colloca, L. and F. Benedetti, *Placebo analgesia induced by social observational learning*. Pain, 2009. **144**(1-2): p. 28-34.
60. Petrovic, P., et al., *Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network*. Science, 2002. **295**(5560): p. 1737-40.
61. de la Fuente-Fernandez, R., et al., *Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease*. Science, 2001. **293**(5532): p. 1164-6.
62. Benedetti, F., et al., *Electrophysiological properties of thalamic, subthalamic and nigral neurons during the anti-parkinsonian placebo response*. J Physiol, 2009. **587**(Pt 15): p. 3869-83.
63. Scott, D.J., et al., *Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects*. Neuron, 2007. **55**(2): p. 325-36.
64. Wager, T.D., et al., *Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain*. Science, 2004. **303**(5661): p. 1162-7.
65. Kong, J., et al., *A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect*. J Neurosci, 2008. **28**(49): p. 13354-62.
66. Khan, A. and W.A. Brown, *Antidepressants versus placebo in major depression: an overview*. World Psychiatry, 2015. **14**(3): p. 294-300.
67. Khan, A., H.A. Warner, and W.A. Brown, *Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database*. Arch Gen Psychiatry, 2000. **57**(4): p. 311-7.
68. Sinyor, M., et al., *Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses*. J Clin Psychiatry, 2010. **71**(3): p. 270-9.

69. Brown, W.A., *Expectation, the placebo effect and the response to treatment*. R I Med J (2013), 2015. **98**(5): p. 19-21.
70. Patel, S.M., et al., *The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis*. Neurogastroenterol Motil, 2005. **17**(3): p. 332-40.
71. Sutherland, L.R., G.R. May, and E.A. Shaffer, *Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis*. Ann Intern Med, 1993. **118**(7): p. 540-9.
72. Preston, R.A., et al., *Placebo-associated blood pressure response and adverse effects in the treatment of hypertension: observations from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study*. Arch Intern Med, 2000. **160**(10): p. 1449-54.
73. Joyce, D.P., et al., *The placebo effect in asthma drug therapy trials: a meta-analysis*. J Asthma, 2000. **37**(4): p. 303-18.
74. Moseley, J.B., et al., *A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee*. N Engl J Med, 2002. **347**(2): p. 81-8.
75. Pagnin, D., et al., *Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review*. J ECT, 2004. **20**(1): p. 13-20.
76. Rush, A.J., et al., *Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial*. Biol Psychiatry, 2005. **58**(5): p. 347-54.
77. Khan, A., N. Redding, and W.A. Brown, *The persistence of the placebo response in antidepressant clinical trials*. J Psychiatr Res, 2008. **42**(10): p. 791-6.
78. Kirsch, I., *Clinical trial methodology and drug-placebo differences*. World Psychiatry, 2015. **14**(3): p. 301-2.
79. Kirsch, I., et al., *Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration*. PLoS Med, 2008. **5**(2): p. e45.
80. Benedetti, F., et al., *Neurobiological mechanisms of the placebo effect*. J Neurosci, 2005. **25**(45): p. 10390-402.
81. Pecina, M., et al., *Association Between Placebo-Activated Neural Systems and Antidepressant Responses: Neurochemistry of Placebo Effects in Major Depression*. JAMA Psychiatry, 2015. **72**(11): p. 1087-94.
82. Mayberg, H.S., et al., *The functional neuroanatomy of the placebo effect*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(5): p. 728-37.
83. Usala, T., et al., *Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*. Eur Neuropsychopharmacol, 2008. **18**(1): p. 62-73.
84. Emslie, G.J., *Understanding placebo response in pediatric depression trials*. Am J Psychiatry, 2009. **166**(1): p. 1-3.
85. Kahana, S.Y., et al., *Employing parent, teacher, and youth self-report checklists in identifying pediatric bipolar spectrum disorders: an examination of diagnostic accuracy and clinical utility*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2003. **13**(4): p. 471-88.
86. Grelotti, D.J. and T.J. Kaptchuk, *Placebo by proxy*. BMJ, 2011. **343**: p. d4345.

87. Waschbusch, D.A., et al., *Are there placebo effects in the medication treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder?* J Dev Behav Pediatr, 2009. **30**(2): p. 158-68.
88. Keller, M.B., et al., *Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001. **40**(7): p. 762-72.
89. Emslie, G.J., et al., *Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002. **41**(10): p. 1205-15.
90. Wagner, K.D., et al., *Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials.* JAMA, 2003. **290**(8): p. 1033-41.
91. Tsapakis, E.M., et al., *Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis.* Br J Psychiatry, 2008. **193**(1): p. 10-7.
92. Dekker, M.C., et al., *Developmental trajectories of depressive symptoms from early childhood to late adolescence: gender differences and adult outcome.* J Child Psychol Psychiatry, 2007. **48**(7): p. 657-66.
93. Moreno, C., et al., *Antidepressants in child and adolescent depression: where are the bugs?* Acta Psychiatr Scand, 2007. **115**(3): p. 184-95.
94. Cheung, A.H., G.J. Emslie, and T.L. Mayes, *Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression.* J Child Psychol Psychiatry, 2005. **46**(7): p. 735-54.
95. Caldwell, P.H., et al., *Clinical trials in children.* Lancet, 2004. **364**(9436): p. 803-11.
96. Emslie, G.J., et al., *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression.* Arch Gen Psychiatry, 1997. **54**(11): p. 1031-7.
97. Varigonda, A.L., et al., *Systematic Review and Meta-Analysis: Early Treatment Responses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pediatric Major Depressive Disorder.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2015. **54**(7): p. 557-64.
98. Atkinson, S.D., et al., *A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder.* J Child Adolesc Psychopharmacol, 2014. **24**(4): p. 180-9.
99. Emslie, G.J., et al., *A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder.* J Child Adolesc Psychopharmacol, 2014. **24**(4): p. 170-9.
100. Findling, R.L., et al., *The short-term safety and efficacy of fluoxetine in depressed adolescents with alcohol and cannabis use disorders: a pilot randomized placebo-controlled trial.* Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2009. **3**(1): p. 11.
101. Birmaher, B., et al., *Randomized, controlled trial of amitriptyline versus placebo for adolescents with "treatment-resistant" major depression.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998. **37**(5): p. 527-35.
102. Servick, K., *Outsmarting the placebo effect.* Science, 2014. **345**(6203): p. 1446-7.