

Marco Aurélio Tuena de Oliveira

**CORRELAÇÃO ENTRE A EVOLUÇÃO SINTOMÁTICA E FUNCIONAL
EM PACIENTES COM DEPRESSÃO RESISTENTE SUBMETIDOS A
MÚLTIPLAS APLICAÇÕES DE ESCETAMINA SUBCUTÂNEA.**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São
Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção de
título de Mestre em Psiquiatria e Psicologia Médica.

São Paulo

2021

Marco Aurélio Tuena de Oliveira

**CORRELAÇÃO ENTRE A EVOLUÇÃO SINTOMÁTICA E FUNCIONAL
EM PACIENTES COM DEPRESSÃO RESISTENTE SUBMETIDOS A
MÚLTIPLAS APLICAÇÕES DE ESCETAMINA SUBCUTÂNEA.**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São
Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção de
título de Mestre em Ciência.

Orientadora: Profa. Dra. Andrea de Abreu Feijó de Mello

Coorientadora: Dra. Luciana Maria Sarin

São Paulo

2021

Tuena, Marco Aurelio

Correlação entre evolução sintomática e funcional em pacientes com depressão resistente submetidos a múltiplas aplicações de escetamina subcutânea/ Marco Aurelio Tuena de Oliveira - São Paulo, 2020.

Tese (mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Psicologia Médica.

Título em inglês: Assessing the relationship between symptomatic and functional changes in treatment-resistant depression (TRD) patients after repeated subcutaneous esketamine injections.

1. Depressão 2. Funcionalidade 3. Escetamina.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO ESCOLA PAULISTA DE
MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E
PSICOLOGIA MÉDICA**

Chefe do Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica: Prof. Dr. Jair de Jesus Mari

Coordenadora do curso de Pós-Graduação em Psiquiatria e Psicologia Médica: Prof. Dra. Andrea Parolin Jackowski

Marco Aurélio Tuena de Oliveira

**CORRELAÇÃO ENTRE A EVOLUÇÃO SINTOMÁTICA E
FUNCIONAL EM PACIENTES COM DEPRESSÃO RESISTENTE
SUBMETIDOS A MÚLTIPLAS APLICAÇÕES DE ESCETAMINA
SUBCUTÂNEA.**

BANCA EXAMINADORA:

Titulares:

Prof.^a. Dr.^a. Edna Sadayo Miazato Iwamura

Prof.^a Dr.^a Eliza Brietzke

Prof.^o Dr. Rodrigo Bernini de Brito

Suplentes:

Prof.^a Dr.^a Carolina Muniz Félix de Carvalho

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Andrea Feijó de Mello por ter me acolhido e por ter aceitado me guiar nessa jornada de produzir esta dissertação. Agradeço por ter sido paciente, por todas as correções feitas e por ter me dado a chance de finalizar mais uma etapa da minha formação.

Agradeço à Dra. Luciana Maria Sarin por, desde a minha formação como Psiquiatra, estimular a busca pelo conhecimento. Agradeço por toda a sua ética, por seu respeito por seus alunos e por acreditar em todo o trabalho que construímos desde 2017 no grupo de escetamina para depressão refratária.

Agradeço aos meus colegas que contribuíram para a formação do grupo de escetamina para depressão refratária. Principalmente, àqueles que, desde o começo, quando nem sabíamos que dali sairiam nossos Mestrados e Doutorados, estiveram firmes em construir um espaço de cuidado para um tipo de paciente já sem esperança nas terapias que tínhamos até aquele momento.

Agradeço a todos os pacientes que se propuseram a receber uma terapia experimental e, dessa maneira, contribuíram enormemente para a ciência e para que outras pessoas possam ter acesso a esse tratamento no futuro.

Agradeço à minha família por sempre ter me estimulado a estudar e a entender que essa seria uma das formas de eu ter autonomia para conquistar o que eu desejasse. Agradeço ao meu companheiro, Denis Martins Boldrin, por sempre estar ao meu lado e por me abrir os olhos nos momentos mais difíceis dessa caminhada quando eu cogitei desistir de tudo e acomodar-me. E então eu reafirmei para mim mesmo que acomodação não é parte do meu repertório.

Por fim, agradeço a mim mesmo por ter me respeitado e ter sido resiliente frente a todas as situações que poderiam ter me desviado do meu objetivo de continuar minha formação.

APRESENTAÇÃO DO ESTUDO

Em 2017, foi inaugurado o Centro de Escetamina para Depressão Refratária no Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo. Durante dois anos, foram coletados os dados de mais de 70 pacientes submetidos a esse tratamento experimental para casos graves e resistentes de depressão. A ideia de montar esse ambulatório surgiu em concordância com a necessidade de desenvolver-se alguma estratégia medicamentosa que fosse além do que tínhamos em nosso arsenal de psicotrópicos.

Diversas escalas foram aplicadas nos indivíduos que entravam para nosso estudo de mundo real. Neste estudo, duas delas foram consideradas. Para avaliar os sintomas depressivos e entender a evolução deles, usou-se a Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Já para avaliar a funcionalidade dos pacientes, a escala Functional Assesment Short Scale foi a escolhida. Os pacientes eram acessados durante cada uma das sessões de aplicação de escetamina e por telefone no caso das avaliações de 24h e de sete dias após a última infusão.

Todos os pacientes vinham encaminhados diretamente ao nosso ambulatório por seus respectivos psiquiatras. Mesmo com a indicação feita por esses médicos, os pacientes passavam por triagem para confirmar que preenchiam os critérios de inclusão para receber o medicamento. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os participantes.

Os dados sobre funcionalidade e uso de escetamina são escassos até o presente momento. Logo, esse estudo é um dos primeiros a falar sobre o assunto. Já se sabe que o impacto dessa medicação sobre sintomas de humor é marcante. Contudo, de acordo com as abordagens mais modernas em saúde mental que visam a recuperação global da qualidade de vida, deve-se entender também como esse paciente recupera-se em relação à capacidade funcional. Sendo assim, avaliamos aqui se a evolução da MADRS ao longo do tempo correlaciona-se com a evolução da FAST. Em outras palavras, se a mudança da sintomatologia depressiva se relaciona com algum tipo de mudança em relação à funcionalidade dos indivíduos.

O texto elaborado nesta dissertação é complementar ao enviado para publicação com o título **“Assessing the relationship between symptomatic and functional changes in individuals with treatment-resistant depression after repeated subcutaneous esketamine treatment”**.

RESUMO

Introdução: A resposta sintomatológica proporcionada pelo uso de escetamina em casos refratários de depressão já é conhecida. Contudo, em relação à recuperação funcional, pouco se sabe sobre o assunto. Neste estudo, foi investigada a correlação entre mudanças dos sintomas depressivos e a mudança funcional dos pacientes submetidos a múltiplas infusões de escetamina subcutânea em uma clínica universitária. **Métodos:** Os dados de setenta pacientes foram analisados. Para avaliar a evolução sintomatológica durante as infusões, usou-se a Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Para a avaliação da funcionalidade, a Functioning Assesment Short Test (FAST) foi o instrumento escolhido. As escalas foram avaliadas em tempos determinados e então correlacionadas. **Resultados:** Correlações de Pearson significativas foram observadas no grupo de pacientes unipolares, mas não na amostra bipolar. Após imputação múltipla, reduções na magnitude das associações foram observadas para a amostra combinada. Mesmo quando a trajetória de MADRS e FAST foram consideradas, nenhuma significância estatística pode ser mostrada. **Discussão:** Neste estudo, apenas uma correlação discreta entre MADRS e FAST pode ser vista e em um grupo específico, os pacientes unipolares. O estudo da funcionalidade dos pacientes submetidos à administração de escetamina é de extrema importância para que não se limite o conceito de melhora à recuperação sintomática, mas sim, que se amplie e considere a funcionalidade, consequentemente, a recuperação da qualidade de vida. Possivelmente devido as limitações deste estudo como o curto período de coleta de dados, o número reduzido de indivíduos incluídos e a quantidade de dados ausentes, não foi possível demonstrar estatisticamente a relação entre mudança sintomática e funcional. **Conclusão:** Este é o primeiro estudo analisando a funcionalidade em pacientes submetidos ao tratamento com escetamina subcutânea. A utilização de uma escala mais abrangente para avaliar a funcionalidade é outro fator importante que também a individualiza. Ensaios clínicos randomizados e controlados precisam ser desenvolvidos para melhorar nosso conhecimento sobre o papel da funcionalidade tanto como

desfecho como preditor na terapia com escetamina em pacientes com depressão resistente.

Palavras-chave: Depressão, Depressão resistente, Escetamina, Funcionalidade, Recuperação Funcional.

ABSTRACT

Background: Symptomatic recovery with esketamine in cases of treatment-resistant depression is well documented. However, little is known about its impact on functional improvement. We investigated the correlation between changes in depressive symptoms and functionality in patients treated with multiple doses of esketamine at the esketamine outpatient clinic of the Federal University of São Paulo. **Methods:** Data from 70 patients diagnosed with depression (unipolar and bipolar) were analyzed. The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Functioning Assessment Short Test (FAST) were used to assess symptomatic and functional variations at specific time points throughout the course of esketamine treatment, respectively. **Results:** Significant Pearson's correlations were observed between MADRS and FAST scores in individuals with unipolar depression, but not in those with bipolar depression. Following multiple imputations, reductions in the magnitude of these associations were observed. When the trajectory of the MADRS scores over the course of the treatment was evaluated, we identified two distinct groups with different response trajectories to esketamine. However, no correlation was found between these groups and the FAST scores. **Limitations:** The short period of data collection, small sample sizes, and amount of missing data could have contributed to the negative findings in our study. **Conclusions:** Overall, this is the first study analyzing functionality in patients undergoing subcutaneous esketamine treatment. Future randomized, controlled clinical trials are necessary to improve our understanding of the potential role of functionality as a predictor of outcomes in patients with treatment-resistant depression following esketamine therapy.

Key words: depression, treatment-resistant depression, esketamine, functionality, functional recovery.

Lista de Figuras

- Figura 1. Média e respectivo intervalo de confiança de 95% para MADRS
24h por infusão e grupo de diagnóstico..... 13
- Figura 2. Média e respectivo intervalo de confiança de 95% para MADRS
24h por momento de avaliação e grupo de diagnóstico..... 14
- Figura 3. Valores de AIC e BIC por número de classes latentes 18
- Figura 4. Médias de MADRS ao longo das avaliações por grupo 20

Lista de Tabelas

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos pacientes do estudo.....	10
Tabela 2. Média e desvio padrão de MADRS 24h e FAST por avaliação, segundo grupos de diagnóstico.....	12
Tabela 3. Correlação de Pearson entre variações absolutas e relativas de FAST e MADRS por grupo de diagnóstico.....	15
Tabela 4. Correlação de Pearson entre variações absolutas de FAST e variações absolutas e relativas de MADRS por grupo de diagnóstico segundo o tipo de amostra.....	16
Tabela 5. Correlação de Pearson entre variações relativas de FAST e variações absolutas e relativas de MADRS por grupo de diagnóstico segundo o tipo de amostra.....	17
Tabela 6. Medidas de grau de ajuste da análise de trajetória por número de grupos.....	18
Tabela 7. Medidas-resumo de MADRS, por momentos de avaliação, segundo grupos.....	20
Tabela 8. Medidas-resumo de FAST baseline, final e variações por grupo de trajetória.....	21
Tabela 9. Distribuição de grupos de trajetória por diagnóstico.....	21
Tabela 10. Medidas-resumo do escore de FAST por domínios e grupos de trajetória do MADRS.....	22
Tabela 11. Distribuição dos pacientes por grupo de trajetória, segundo condição de ocupação.....	23

SUMÁRIO

Agradecimentos	VI.
Apresentação do estudo	VII
Resumo	IX
Abstract	XI
Lista de Figuras.....	XII
Lista de Tabelas	XII
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	5
3 MATERIAL E MÉTODO	6
3.1 Desenho do estudo e participantes	7
3.2 Procedimentos	7
3.3 Avaliação do humor e da funcionalidade	7
3.4 Análises estatísticas	7
3.4.1 Análise descritiva dos dados	7
3.4.2 Efeito das variáveis sobre MADRS e FAST	8
3.4.3 Associação linear entre MADRS e FAST	8
3.4.4 Correlação entre as variações de MADRS e FAST	8
4 RESULTADOS	10
4.1 Características Sociodemográficas	10
4.2 Efeito das variáveis em MADRS e FAST e correlação entre as escalas conforme grupo de diagnóstico	11
4.2.1 Interação entre MADRS e FAST	11
4.2.2 Efeito das variáveis em MADRS	11
4.2.3 Efeito das variáveis em FAST	12

4.2.4	Correlações entre MADRS e FAST	14
4.3	Correlação pós-imputação dos dados	16
4.4	Análise das trajetórias	17
4.4.1	Definição do número de grupos	17
4.4.2	Avaliação dos grupos formados	19
4.4.3	Associação entre grupos de trajetórias de MADRS, FAST e diagnóstico do paciente	21
4.4.4	Associação entre domínios do FAST e grupos de trajetória do MADRS e condição de ocupação	22
5	DISCUSSÃO	24
6	CONCLUSÃO	27
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
8	ANEXOS	37
8.1	ARTIGO CIENTÍFICO	37
8.1.2	Assessing the relationship between symptomatic and functional changes in individuals with treatment-resistant depression after repeated subcutaneous esketamine treatment	37
8.2	Comprovante de Submissão do artigo “Assessing the relationship between symptomatic and functional changes in treatment-resistant depression (TRD) patients after repeated subcutaneous esketamine injections.”	52
8.3	Termo de Aprovação do Comitê de Ética	54
8.4	Termo de consentimento livre esclarecido	62
8.5	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	66
8.6	Functioning Assessment Short Test (FAST)	71

1. INTRODUÇÃO.

A depressão é uma doença prevalente no mundo todo e estima-se que 300 milhões de pessoas sofram com esse transtorno. Só no Brasil, esse número é cerca de 11,5 milhões. Até 2020, essa doença deve se tornar a mais incapacitante do planeta (WHO, 2017).

O estigma da doença psiquiátrica compromete a busca por ajuda e isso por si só é um complicador do tratamento. Assim, cabe ao clínico, seja na atenção primária ou no serviço especializado, acessar sinais e sintomas depressivos e fornecer cuidado o mais breve possível (Habert et al., 2016). O reconhecimento precoce de sintomas depressivos, bem como o tratamento diretivo e eficaz são de extrema importância, pois a doença contribui para o aumento da taxa de suicídio (Mann & Kuehn, 2014) e diminui a qualidade de vida do indivíduo afetado.

Superada a barreira do estigma e tendo sido identificada a doença em curso, a refratariedade ao tratamento aparece como um problema. Um exemplo é a abordagem do Transtorno Depressivo Maior (TDM). Após um primeiro ensaio com antidepressivo, 2/3 dos pacientes tendem a não responder e 1/3 desse grupo de não respondedores, mesmo após outros ensaios com medicações diferentes, continuam sem resposta (John Rush et al., 2006; Malhi & Byrow, 2016). Para tentar resolver essa questão, tem sido pensado o uso de novas medicações que extrapolem o alcance farmacológico das que atualmente são usadas na prática clínica.

Por muito tempo, toda a farmacologia para o tratamento da depressão apoiou-se sobre a teoria monoaminérgica dessa doença. As observações clínicas com o uso de medicamentos como Imipramina – e sua importante função antidepressiva – além dos posteriores estudos sobre esses efeitos mostraram o envolvimento da serotonina e noradrenalina na gênese da depressão (Choe & Stroud, 2008). Atualmente, os inibidores da recaptação de serotonina (ISRS), os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN) e os inibidores da monoamina-oxidase (IMAOs) fundamentam essa hipótese, porém, com a resposta sendo atingida semanas depois de iniciada a medicação (Berton & Nestler, 2006). Os estudos sobre as bases neurobiológicas da depressão exigiam a descoberta de outras vias que estivessem implicadas nessa patologia. Com a cetamina - e seu S (+) isômero, a escetamina - a área viu a maior revolução dos últimos 50 anos. Esse antagonista dos receptores

glutamatérgicos NMDA, antes usado no tratamento de dor e para anestesia (Peltoniemi et al., 2016), viu sua utilidade ir além, para o campo da saúde mental, quando se notou que tal medicação apresentava ação antidepressiva rápida e diminuía ideação suicida na mesma proporção. Um dia após a administração de escetamina, as taxas de resposta podem variar entre 66 e 77%, e as taxas de remissão - definidas como uma pontuação MADRS de ≤ 7 ou 9 – chegam a 31% (aan het Rot et al., 2010; Krystal et al., 2013; Wilkinson et al., 2018).

O conhecimento acerca dos mecanismos de ação exatos desse medicamento, bem como de outros usados para o tratamento da depressão, continuam apenas parcialmente elucidados. Há indícios de que os efeitos antidepressivos são causados pelo aumento da neuroplasticidade neuronal e formação de novas conexões pré-frontais, provavelmente, mediados por picos de glutamato no córtex pré-frontal e pelo aumento da ativação e ciclagem do receptor alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) – outro receptor inotrópico glutamatérgico. O AMPA correlaciona-se a outras vias de sinalização relacionadas com a neuroplasticidade, particularmente BDNF e mTORC1 (Abdallah et al., 2016). A fosforilação reduzida do fator de alongamento eucariótico 2 (eEF2) no córtex e no hipocampo está correlacionada com o aumento da expressão de BDNF e da subunidade GluA1 do receptor AMPA. O BDNF regulado positivamente e o GluA1 demonstraram desencadear a transmissão sináptica evocada para mediar os efeitos de longa duração da cetamina (Adaikkan et al., 2018)

A cetamina e seu isômero têm sido administrados para depressão por diferentes vias (intravenosa, intramuscular, intranasal, oral e subcutânea). A via endovenosa foi a primeira a ser estudada com essa finalidade. Contudo, a via intranasal, liberada desde 2019 nos EUA e Europa para o tratamento de depressão resistente e depressão com ideação suicida, é a que compreende o maior número de estudos, possivelmente, por ser a única que apresenta indicação específica para saúde mental e interesse comercial associado. A via subcutânea, por ser segura, envolver poucos gastos, além de ter se mostrado efetiva (Greer et al., 2010; Loo et al., 2016a), aparece como uma possibilidade bastante razoável e de interesse para aplicação em saúde pública. Sendo assim, novos estudos envolvendo essa via e diferentes desfechos – sintomatologia de humor, cognição e funcionalidade - são necessários. Em uma revisão recente sobre cetamina subcutânea (Cavenaghi et al., 2021), vê-se que, apesar da aplicação por essa

rota ter se mostrado viável do ponto de vista econômico, de eficácia e de segurança, até o momento, são poucos os estudos publicados que adotaram aplicações subcutâneas na metodologia e em grande número de pacientes.

Ao avaliar-se a resposta a uma medicação, costuma-se considerar a resposta em relação aos sintomas, contudo, não se pode perder de vista que a abordagem do paciente em depressão deve ser ampla e considerar, acima de tudo, a retomada da qualidade de vida desse indivíduo. Para tal tarefa, deve-se considerar que, em pacientes depressivos, mesmo após a melhora do humor, é relativamente comum identificar impactos na funcionalidade (Sheehan et al., 2011; Trivedi et al., 2009). Para a Organização Mundial de Saúde a funcionalidade pode ser definida como os recursos que uma pessoa precisa para alcançar boa qualidade de vida (WHO, 2002). Esse parâmetro diz respeito a muitas características, por exemplo, a capacidade de trabalhar, de ter relações sexuais satisfatórias, de se dar bem com pessoas em seu entorno, de conseguir lidar com o próprio dinheiro ou até mesmo de conseguir cuidar de sua higiene pessoal (Zarate et al., 2000). A retomada da funcionalidade é tão ou mais importante que a remissão sintomatológica na clínica de transtornos afetivos (Lam et al., 2014; Zimmerman et al., 2006). Com a funcionalidade intacta, o paciente pode, por exemplo, retomar hábitos de vida saudáveis, o que está, intrinsecamente, ligado à melhora sintomatológica (Allgöwer et al., 2001; Saint Onge et al., 2014).

Para medir a funcionalidade, diversos questionários podem ser usados: *Global Assessment of Functioning Scale* (GAF; Aas et al., 2014), *Work And Social Adjustment Scale* (WSAS; Pedersen et al., 2017), *Short Form-36* (SF-36; Ware et al., 1998) e *World Health Organization Disability Assessment Schedule* (WHODAS; Galindo-Garre et al., 2015). A maioria deles acessa esse dado de forma restrita a um aspecto da funcionalidade ou, se o faz de maneira ampla, falha no detalhamento.

Neste estudo, a *Functioning Assessment Short Test* (FAST; Bonnín et al., 2018; Rosa et al., 2007a) foi a escala usada. Ela propõe-se a analisar a funcionalidade com base em 6 áreas específicas: autonomia, trabalho, cognição, finanças, relações interpessoais e lazer. Além disso, é bastante prática, visto que o próprio avaliador a aplica em alguns minutos (Cacilhas et al., 2009).

Do ponto de vista da relação entre melhora sintomática e recuperação funcional, sabe-se que a sintomática precoce prediz recuperação funcional posterior (Lam et al.,

2014; Trivedi et al., 2013). Além disso, submetidos a um tratamento para depressão, os indivíduos com melhor funcionalidade basal, principalmente quando exercem algum tipo de trabalho, costumam apresentar melhor recuperação sintomatológica (Dunlop et al., 2011; McIntyre et al., 2017). Uma vez que a relação entre a remissão dos sintomas de humor e a funcionalidade foi estabelecida quando outras drogas foram estudadas, parece extremamente importante entender como essa correlação funciona para pacientes com transtornos de humor mais crônicos e graves que estão sendo tratados com escetamina.

Dito isso, análises sobre a correlação do humor com a funcionalidade fazem-se necessárias. Especialmente em um grupo tão distinto como o deste trabalho: pacientes em depressão uni ou bipolar, resistentes a tratamentos convencionais e que foram submetidos a sucessivas sessões de escetamina subcutânea na clínica do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo.

2. OBJETIVOS.

O objetivo principal deste estudo é avaliar a relação entre a evolução sintomatológica - medida pela Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS; Montgomery & Asberg, 1979) - e a funcional - medida pelo Teste Curto de Avaliação de Funcionalidade (FAST; Rosa et al., 2007b) - em pacientes com diagnóstico de depressão unipolar ou bipolar resistentes a tratamento que foram tratados com seis infusões de escetamina subcutânea.

3. MÉTODOS.

3.1. Desenho do estudo e participantes.

Este estudo apresenta uma análise retrospectiva com dados coletados entre abril de 2017 e dezembro de 2018, na Clínica de Escetamina do Programa de Transtornos Afetivos da Universidade Federal de São Paulo. Incluiu indivíduos entre 15 e 66 anos, homens e mulheres, com diagnóstico de depressão unipolar ou bipolar - diagnóstico feito pelo *Mini-International Neuropsychiatric Interview 5.0.0* (MINI-Plus) do tipo resistente. Cabe salientar a inclusão de pacientes adolescentes (1 participante do sexo masculino com 16 anos e 1 participante do sexo feminino com 15 anos), visto que a cetamina mostrou-se potencialmente efetiva na redução de sintomas em jovens com depressão resistente (unipolar ou bipolar), além de ser bem tolerada e com efeitos colaterais mínimos nessa faixa etária (Kim et al., 2020).

Consideramos como resistentes aqueles pacientes que tinham pelo menos dois tratamentos prévios com medicação apropriada, administrada em um período adequado e que não apresentaram resposta (mais de 50% de melhora dos sintomas) a nenhum deles (Malhi e Byrow, 2016). A medicação antidepressiva oral em uso no momento da triagem foi mantida durante o período das infusões. Os pacientes foram excluídos se pontuassem <25 na MADRS, tivessem história de hipersensibilidade e / ou alergia à escetamina, diagnóstico de abuso ou dependência de escetamina, hipertensão não controlada, gravidez ou amamentação, bem como indivíduos que se recusaram a assinar o termo de consentimento ou não concordaram em participar em nenhuma etapa. História de sintomas psicóticos, ideação suicida ou comorbidades psiquiátricas não foram considerados critérios de exclusão.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP (no. 434/2018).

3.2. Procedimentos.

As infusões foram realizadas uma vez por semana durante seis semanas. Dois profissionais seguiram a infusão - pelo menos um deles era psiquiatra certificado. Como parâmetros de segurança, pressão arterial, saturação de oxigênio em ar ambiente,

frequência cardíaca e sedação - esta última pela Escala de Avaliação de Alerta / Sedação do Observador Modificado (MOAS/S) - foram monitorados a cada 15 minutos até a conclusão do procedimento (tempo total: 120 minutos). Em cada infusão, a escetamina foi administrada por via subcutânea e o local de aplicação era definido com base no Índice de Massa Corporal (IMC) (IMC <40, região abdominal; IMC > 40, antebraço).

A dose inicial de escetamina era 0,5 mg / kg para todos os indivíduos incluídos. A pontuação da MADRS realizada antes de cada infusão foi usada para ajustar a dose ao longo das infusões seguintes. Se o paciente alcançasse resposta ($\geq 50\%$ de melhora no escore MADRS), a dose era mantida como na sessão anterior. No entanto, se esse critério não fosse preenchido, a dose poderia ser aumentada em 0,25mg por infusão até atingir 1mg / kg, a dose máxima permitida neste estudo. Ao atingir essa dose, o paciente seguia com a mesma até sua última aplicação.

3.3. Avaliação do humor e da funcionalidade.

Os sintomas de humor foram avaliados em três momentos: durante o dia da triagem (basal), imediatamente antes de cada infusão, 24 horas após cada infusão e sete dias após a última infusão. No entanto, para este estudo, foram consideradas as medidas de MADRS antes da primeira infusão (baseline), pós-24 horas de cada infusão (1 a 6) e de sete dias após a sexta infusão (final). A escolha pela avaliação pós-24h se deu por ser este o momento de resposta máxima após a infusão de escetamina (Lener et al., 2017). A escala FAST foi avaliada antes da primeira infusão (baseline) e sete dias após a sexta infusão (final).

3.4. Análises estatísticas.

3.4.1. Análise descritiva dos dados.

As associações entre duas variáveis categóricas foram verificadas por meio do teste Qui-quadrado ou, em casos de pequenas amostras, do teste exato de Fisher. O

teste t de Student para amostras independentes foi usado para comparar as médias por grupo de diagnóstico.

3.4.2. Efeito das variáveis sobre MADRS e FAST.

ANOVA com medidas repetidas foi aplicada para avaliar o efeito de três componentes em MADRS e FAST: (1) infusão (ou tempo); (2) grupo diagnóstico e (3) interação entre infusão (ou tempo) e grupo diagnóstico. Após ANOVA, quando nenhum efeito foi reconhecido, as médias dos diferentes grupos foram identificadas através de contrastes com múltiplas comparações com correção de Bonferroni para manter o nível de significância global.

Tanto o teste t de Student como a ANOVA apresentam como pressupostos a normalidade nos dados, o qual foi verificado utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov.

3.4.3. Associação linear entre MADRS e FAST.

A associação linear entre a variação FAST e a variação MADRS foi analisada por meio da correlação de Pearson.

3.4.4. Correlação entre as variações de MADRS e FAST.

Os dados foram analisados seguindo o princípio da intenção de tratar. Para tanto, os dados perdidos foram imputados com base na distribuição normal multivariada utilizando o algoritmo Markov Chain Monte Carlo (MCMC), com 10 repetições sendo realizadas. Os resultados das 10 replicações foram combinados usando as regras de Rubin (Rubin, 2004; White et al., 2011).

A identificação de padrões semelhantes no curso de MADRS ao longo de oito momentos de avaliação (linha de base, 24h após cada infusão e uma semana após a 6ª infusão) foi realizada por meio da análise de trajetórias (modelo de trajetória baseado em grupo) (Jones et al., 2001; Jones et al., 2007). O método aplicado neste estudo para análise de trajetória é um caso de modelo de mistura finita (FMM;

McLachlan et al., 2000).

Para todos os testes estatísticos, foi considerado nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas nos softwares estatísticos SPSS 20.0 e STATA 12.

4. RESULTADOS.

4.1. Características Sociodemográficas.

Foram analisadas as informações de 70 pacientes, cuja média das idades foi de 40,3 anos (DP = 12,7 anos), sendo observada uma idade mínima de 15 anos e máxima de 66 anos. Observou-se ainda que destes pacientes, 55,7% foram considerados unipolares conforme tabela 1.

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos pacientes do estudo.

	Total	Diagnóstico		p
		Unipolar (N=39)	Bipolar (N=31)	
Gênero (feminino) N(%)	45/70 (64,3)	26/39 (66,7)	19/31 (61,3)	0,641
Idade (anos)	40,3 ± 12,7	41,1 ± 13,0	39,4 ± 12,5	0,590 ^b
Escolaridade, N(%)				0,490 ^a
5 a 8 anos	2/70 (2,9)	2/39 (5,1)	31/31 (0,0)	
9 a 11 anos	14/70(20,0)	9/39 (23,1)	5/31 (16,1)	
Ensino superior incompleto	13/70 18,6)	8/39 (20,5)	5/31 (16,1)	
Ensino superior completo	41/70 58,6)	20/39 (51,3)	21/31(67,7)	
Condição de trabalho - Empregado, N (%)	16/70 (22,9)	12/39 (30,8)	4/31 (12,9)	0,077
IMC - classificação, N (%)				0,029
Eutróficos	20/69 (29,0)	16/38 (42,1)	4/31 (12,9)	
Sobrepeso	24/69 (34,8)	11/38 (28,9)	13/31 (41,9)	
Obesidade	25/69 (36,2)	11/38 (28,9)	14/31 (45,2)	
Comorbidades metabólicas.	33/70 (47,1)	18/39 (46,2)	15/31 (48,4)	0,853
Transtorno de Ansiedade comórbido (%)	32/68 (47,1)	20/38 (52,6)	12/30 (40)	0,300
Início da doença (anos), média ± DP	21,3 ± 8,8	23,0 ± 9,6	19,2 ± 7,3	0,074 ^b
MSM, média ± DP	11,1 ± 2,0	10,5 ± 2,2	11,8 ± 1,6	0,009 ^b
FAST Baseline - média ± DP	39,7 ± 16,9	38,1 ± 16,6	41,7 ± 17,2	0,386 ^b
Qualquer impacto		37/39 (94,8)	27/31(87)	
Impacto Moderado/Severo		24/39 (61,5)	20/31 (64,5)	
MADRS Baseline - média + DP	30,5 ± 7,1	30,7 ± 6,5	30,2 ± 8,0	0,737 ^b

p: nível descritivo do teste de Qui-quadrado, teste exato de Fisher (a) e teste t de Student(b)

Pela mesma tabela, é possível notar distribuições distintas de classificação de IMC ($p=0,029$) e médias distintas de MSM ($p=0,009$) por diagnóstico. Dessa forma, verificou-se no grupo de pacientes bipolares, uma porcentagem menor de eutróficos (12,9% *versus* 42,1%) e uma média maior de MSM ($11,8 \pm 1,6$ *versus* $10,5 \pm 2,2$) comparativamente ao grupo de pacientes unipolares. Levando em conta a gravidade do impacto funcional, a partir das pontuações de corte para depressão unipolar (Prado et al., 2019) e bipolar (Bonnín et al., 2018), viu-se que, entre os pacientes unipolares ($n = 39$), 37 (94,8%) tinham perda funcional considerável (FAST-baseline ≥ 10) e 24 (61,5%) tiveram prejuízo de moderado à grave (FAST-baseline ≥ 32), enquanto que, dentre os bipolares ($n = 31$), 27 (87%) tinham impacto na funcionalidade (FAST-baseline ≥ 12) e 20 deles (64,5%) preenchem os critérios para impacto de moderado à grave (FAST-baseline ≥ 27). Apenas dezesseis dos setenta pacientes (22,9%) estavam trabalhando (período integral / parcial) no início do estudo.

4.2. Efeito das variáveis em MADRS e FAST e correlação entre as escalas conforme grupo de diagnóstico.

4.2.1. Interação entre MADRS e FAST

Na ANOVA, a existência de interação indica que as médias de MADRS ou FAST evoluem de forma distinta ao longo das infusões/tempo, implicando que as variações das médias entre avaliações por grupo de diagnóstico foram distintas.

Conforme tabela 2 e gráficos 1 e 2, não se observou presença de interação para o MADRS ($p=0,682$) e FAST ($p=0,835$), indicando que as evoluções médias de MADRS e FAST por grupos de diagnóstico foram similares ao longo das realizações das infusões (ou tempo).

4.2.2. Efeito das variáveis em MADRS.

- Verificou-se para MADRS efeito das infusões ($p<0,001$).

- A média de MADRS- baseline foi superior às médias de todas às infusões subsequentes.
- A média de MADRS – Infusão 1 foi superior aos das médias da Infusão 4, 5 e 6.
- Não se observaram diferenças de médias entre as infusões 2, 3 e MADRS-Final.
- Adicionalmente não se verificaram diferenças de médias de MADRS por grupos de diagnóstico em todos os momentos de avaliação.

4.2.3. Efeito das variáveis em FAST.

Com relação à FAST, não se observaram diferenças de médias por infusão ($p=0,105$) e grupos de diagnóstico ($p=0,537$) nos dois momentos de avaliação.

Tabela 2 – Média e desvio padrão de MADRS 24h e FAST por avaliação, segundo grupos de diagnóstico.

	Unipolar		Bipolar		p
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	
MADRS - baseline	39	30,7 ± 6,5	31	30,2 ± 8,0	0,719
MADRS - infusão 1	32	19,1 ± 9,3	29	22,2 ± 9,5	0,476
MADRS - infusão 2	32	17,8 ± 8,9	29	21,9 ± 10,6	0,240
MADRS - infusão 3	31	16,8 ± 8,5	23	18,5 ± 11,0	0,882
MADRS - infusão 4	32	14,8 ± 9,2	24	17,3 ± 11,7	0,271
MADRS - infusão 5	29	13,9 ± 8,6	21	16,9 ± 12,3	0,154
MADRS - infusão 6	27	14,1 ± 10,8	22	16,2 ± 10,5	0,335
MADRS - final	26	17,8 ± 12,0	21	19,7 ± 12,5	0,719
FAST Total - Baseline	37	38,1 ± 16,6	30	41,7 ± 17,2	0,078
FAST Total - Final	19	31,2 ± 17,8	14	37,9 ± 18,8	0,145

ANOVA com medidas repetidas para MADRS: Efeito de interação Grupo x Tempo ($F_{7,364}=0,69$; $p=0,682$), efeito de tempo ($F_{7,364}=25,40$; $p<0,001$), efeito de grupo ($F_{1,364}=1,47$; $p=0,230$). Baseline < Infusão 1 < infusão 4 = infusão 5 = infusão 6 e Baseline < infusão 2 = infusão 3 = Final.

ANOVA com medidas repetidas para FAST: Efeito de interação Grupo x Tempo ($F_{1,31}=0,04$; $p=0,835$), efeito de tempo e ($F_{1,31}=2,78$; $p=0,105$), efeito de grupo ($F_{1,31}=0,39$; $p=0,537$).

p - nível descritivo para comparação entre grupos via contrastes após ANOVA com medidas repetidas.

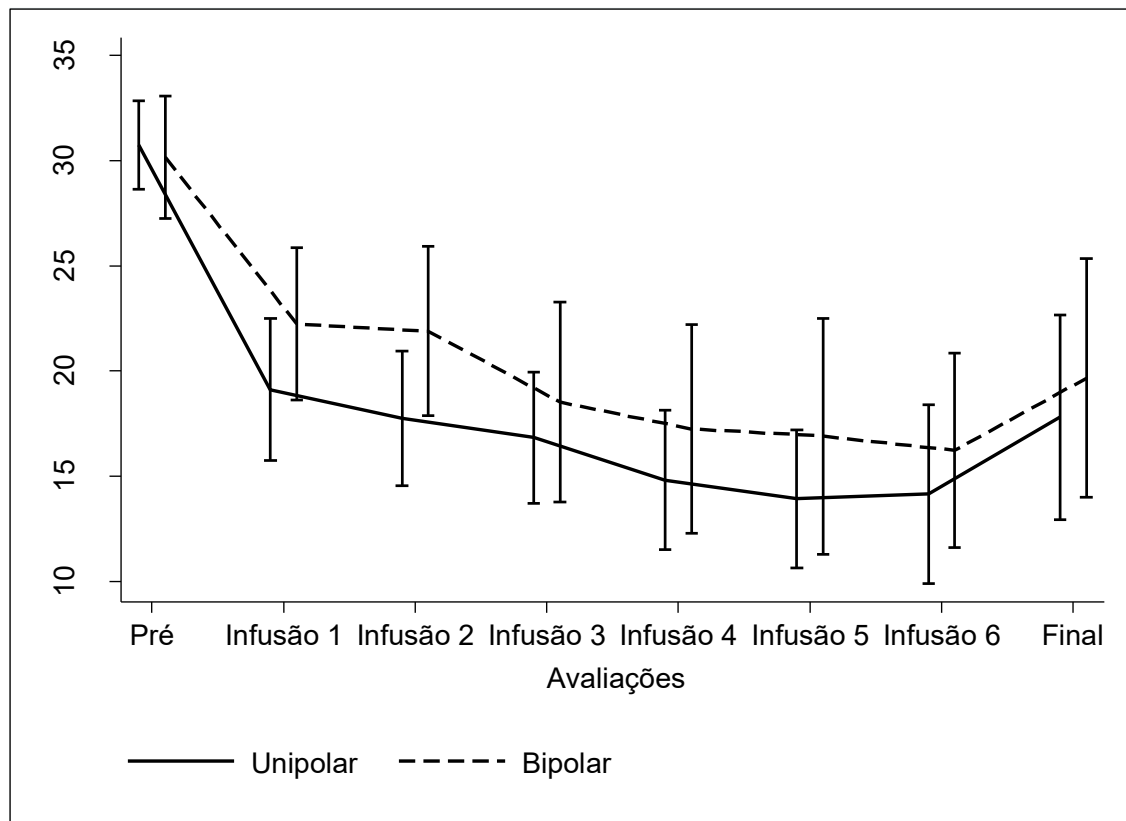


Figura 1 – Média e respectivo intervalo de confiança de 95% para MADRS 24h por infusão e grupo de diagnóstico

4.2.4. Correlações entre MADRS e FAST.

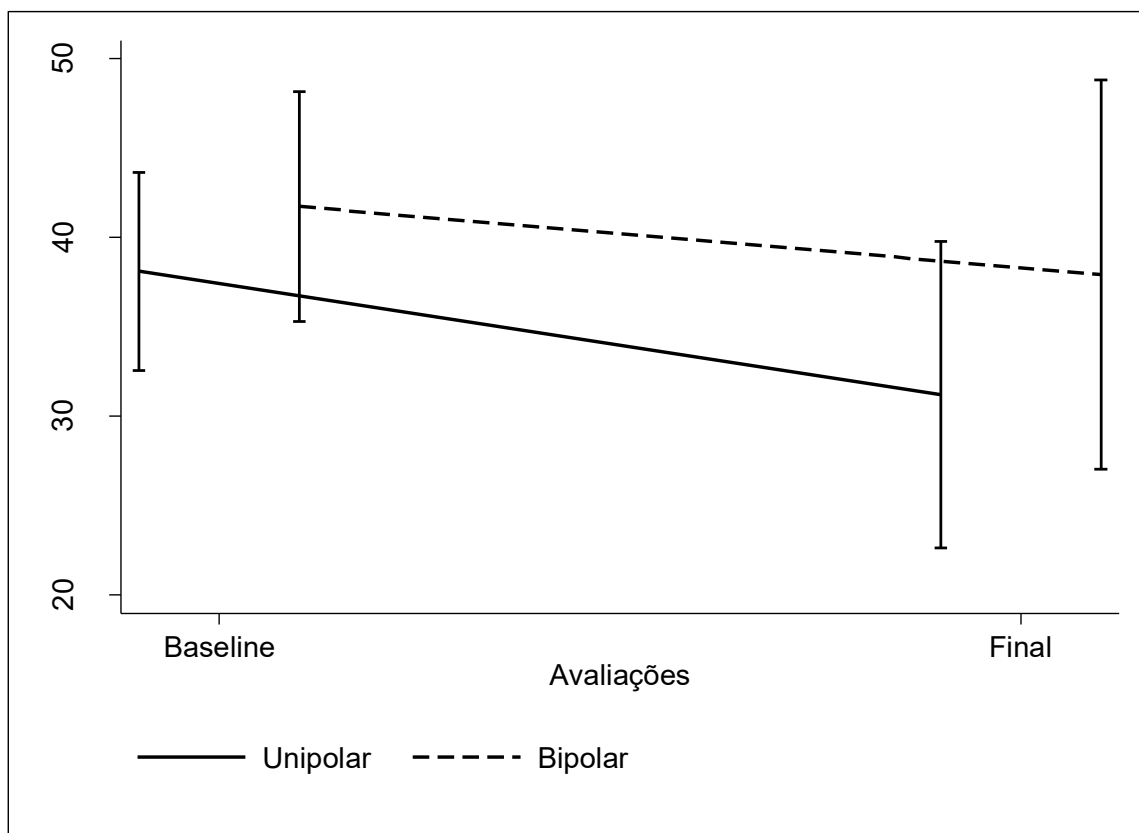


Figura 2 – Média e respectivo intervalo de confiança de 95% para MADRS 24h por momento de avaliação e grupo de diagnóstico

A tabela 3 apresenta as correlações de Pearson entre variações absolutas e relativas de FAST e MADRS 24h por grupo de diagnóstico. Os valores das correlações variam entre -1 (correlação negativa perfeita) e +1 (correlação positiva perfeita). Valores de correlações próximos a zero indicam ausência de correlação entre variáveis.

Dessa forma, observou-se correlações significantes apenas no grupo de pacientes unipolares:

- entre variações absolutas entre FAST e as variações absolutas de MADRS 24h- Infusão 6 em relação ao MADRS baseline ($r=0,660$ $p=0,003$).
- MADRS- Infusão 6 em relação à MADRS- Infusão 1 ($r=0,569$ $p=0,017$)
- MADRS FINAL em relação à MADRS baseline ($r=0,619$ $p=0,005$)

- MADRS FINAL em relação à MADRS - Infusão 1 ($r=0,491$ $p=0,039$)
- Variações relativas de MADRS - Infusão 6 em relação à MADRS baseline ($r=0,592$ $p=0,01$)
- MADRS FINAL em relação à MADRS baseline ($r=0,608$ $p=0,006$)
- Variações relativas de FAST e as variações absoluta de MADRS - Infusão 6 em relação ao MADRS baseline ($r=0,570$ $p=0,013$)
- Variação relativa de MADRS - Infusão 6 em relação ao MADRS baseline ($r=0,545$ $p=0,019$).

Essas correlações foram positivas e variaram de moderadas à fracas.

Tabela 3 – Correlação de Pearson entre variações absolutas e relativas de FAST e MADRS por grupo de diagnóstico.

MADRS	FAST				N
	Final - Baseline		(Final - Baseline) /Baseline		
	r	p	r	p	
Unipolar					
Infusão 6 – Baseline	0,660	0,003	0,570	0,013	18
Infusão 6 - Infusão 1	0,569	0,017	0,328	0,198	17
(Infusão 6 - Baseline) / Baseline	0,592	0,010	0,545	0,019	18
(Infusão - Infusão 1) /Infusão 1	0,224	0,387	0,097	0,713	17
Final - Baseline	0,619	0,005	0,424	0,070	19
Final - Infusão 1	0,491	0,039	0,446	0,063	18
(Final - Baseline) / Baseline	0,608	0,006	0,444	0,057	19
(Final - Infusão 1) /Infusão 1	0,238	0,341	0,145	0,567	18
Bipolar					
Infusão 6 - Baseline	-0,264	0,433	-0,219	0,517	11
Infusão 6 - Infusão 1	0,049	0,885	-0,028	0,935	11
(Infusão 6 - Baseline) /Baseline	-0,225	0,506	-0,215	0,525	11
(Infusão 6 - Infusão 1) /Infusão 1	0,214	0,527	0,011	0,975	11
Final - Baseline	0,033	0,912	0,008	0,977	14
Final - Infusão 1	0,325	0,257	0,210	0,470	14
(Final - Baseline) /Baseline	-0,001	0,997	-0,021	0,944	14
(Final - Infusão 1) /Infusão 1	0,265	0,361	0,128	0,664	14

4.3. Correlação pós-imputação dos dados.

Nas tabelas 4 e 5, são apresentadas duas formas de cálculo da correlação entre as variações de FAST e MADRS. A primeira coluna, apresenta as correlações da amostra antes do processo de imputação. A segunda coluna, apresenta a média das correlações das 10 réplicas.

Tabela 4 – Correlação de Pearson entre variações absolutas de FAST e variações absolutas e relativas de MADRS por grupo de diagnóstico segundo o tipo de amostra.

MADRS	FAST: Variação absoluta (Final - Baseline)					
	Amostra original			10 amostras completas combinadas ("Pooled")		
	r	p	N	r	p	N
Unipolar						
(1) Infusão 6 - Baseline	0,660	0,003	18	0,413	0,049	37
(2) Infusão 6 - Infusão 1	0,569	0,017	17	0,371	0,100	37
(3) (Infusão 6 - Baseline) /Baseline	0,592	0,010	18	0,395	0,044	37
(4) (Infusão 6 - Infusão 1) /Infusão 1	0,224	0,387	17	0,089	0,705	37
(5) Final - Baseline	0,619	0,005	19	0,401	0,099	37
(6) Final - Infusão 1	0,491	0,039	18	0,398	0,092	37
(7) (Final - Baseline) /Baseline	0,608	0,006	19	0,404	0,103	37
(8) (Final - Infusão 1) /Infusão 1	0,238	0,341	18	0,115	0,602	37
Bipolar						
(1) Infusão 6 - Baseline	-0,264	0,433	11	0,040	0,873	30
(2) Infusão 6 - Infusão 1	0,049	0,885	11	0,141	0,604	30
(3) (Infusão 6 - Baseline) /Baseline	-0,225	0,506	11	0,085	0,717	30
(4) (Infusão 6 - Infusão 1) /Infusão 1	0,214	0,527	11	0,152	0,547	30
(5) Final - Baseline	0,033	0,912	14	0,067	0,797	30
(6) Final - Infusão 1	0,325	0,257	14	0,144	0,597	30
(7) (Final - Baseline) /Baseline	-0,001	0,997	14	0,091	0,716	30
(8) (Final - Infusão 1) /Infusão 1	0,265	0,361	14	0,120	0,667	30

Conforme tabela 4, após a imputação múltipla, nota-se para o grupo de pacientes unipolares, uma redução na magnitude da associação tanto para as amostras completas combinadas – *pooled* (segundo regra de Rubin) como na forma de médias dos valores imputados. Na forma combinada ("*pooled*"), as correlações (2), (5), (6) e (7) perderam a significância. Já no grupo de pacientes bipolares, as estimativas das correlações variaram bastante, mas, em todas as situações, as correlações mostraram-se não significantes.

Tabela 5 – Correlação de Pearson entre variações relativas de FAST e variações absolutas e relativas de MADRS por grupo de diagnóstico segundo o tipo de amostra.

MADRS	FAST: Variação Relativa (Final - Baseline) /Baseline					
	Amostra Original			10 amostras completas combinadas ("Pooled")		
	r	p	N	r	p	N
Unipolar						
(1) Infusão 6 - Baseline	0,570	0,013	18	0,412	0,023	37
(2) Infusão 6 - Infusão 1	0,328	0,198	17	0,344	0,143	37
(3) (Infusão 6 - Baseline) /Baseline	0,545	0,019	18	0,403	0,027	37
(4) (Infusão 6 - Infusão 1) /Infusão 1	0,097	0,713	17	0,082	0,695	37
(5) Final - Baseline	0,424	0,070	19	0,289	0,128	37
(6) Final - Infusão 1	0,446	0,063	18	0,257	0,300	37
(7) (Final - Baseline) /Baseline	0,444	0,057	19	0,299	0,129	37
(8) (Final - Infusão 1) /Infusão 1	0,145	0,567	18	0,046	0,824	37
Bipolar						
(1) Infusão 6 - Baseline	-0,219	0,517	11	-0,035	0,901	30
(2) Infusão 6 - Infusão 1	-0,028	0,935	11	0,061	0,806	30
(3) (Infusão 6 - Baseline) /Baseline	-0,215	0,525	11	-0,017	0,954	30
(4) (Infusão 6 - Infusão 1) /Infusão 1	0,011	0,975	11	0,045	0,852	30
(5) Final - Baseline	0,008	0,977	14	0,017	0,953	30
(6) Final - Infusão 1	0,210	0,470	14	0,090	0,730	30
(7) (Final - Baseline) /Baseline	-0,021	0,944	14	0,025	0,935	30
(8) (Final - Infusão 1) /Infusão 1	0,128	0,664	14	0,050	0,847	30

Conforme tabela 5, após a imputação múltipla, nota-se novamente, para o grupo de pacientes unipolares, uma redução na magnitude da associação para as amostras completas combinadas, exceto para (2).

4.4. Análise das trajetórias.

4.4.1. Definição do número de grupos.

Na análise de trajetórias ("*group-based trajectory model*") é necessário definir o número de grupos a priori. Para se determinar o número de agrupamentos ou partições que melhor traduz as similaridades e diferenças entre trajetórias, criaram-se partições com dois a nove grupos (não se verificou convergência para modelos com 10 e mais grupos devido ao tamanho da amostra) para os quais foram avaliadas as medidas de ajuste como os critérios de AIC ou BIC (quanto menor o valor, melhor o

ajuste) e a entropia (quanto mais próximo de 1 for o valor, maior a discriminação dos grupos). Para descrever a trajetória dos grupos, adotou-se as funções polinomiais de grau 2 (funções quadráticas), uma vez que os polinômios de grau 3 (funções cúbicas) não se mostraram significantes.

Tabela 6 – Medidas de grau de ajuste da análise de trajetória por número de grupos

Número de grupos	LL	AIC	BIC	Entropia	Variação relativa do BIC
2	-1.634,14	-1.642,1	-1.651,0	0,93	-
3	-1.609,94	-1.621,9	-1.635,2	0,83	0,97%
4	-1.606,75	-1.622,8	-1.640,4	0,78	-0,32%
5	-1.593,25	-1.613,3	-1.635,3	0,82	0,31%
6	-1.590,32	-1.614,3	-1.640,8	0,81	-0,33%
7	-1.583,97	-1.612,0	-1.642,8	0,82	-0,12%
8	-1.583,97	-1.616,0	-1.651,2	0,83	-0,51%
9	-1.581,33	-1.617,3	-1.657,0	0,83	-0,35%

N=67

LL - Log Likelihood (log da verossimilhança)

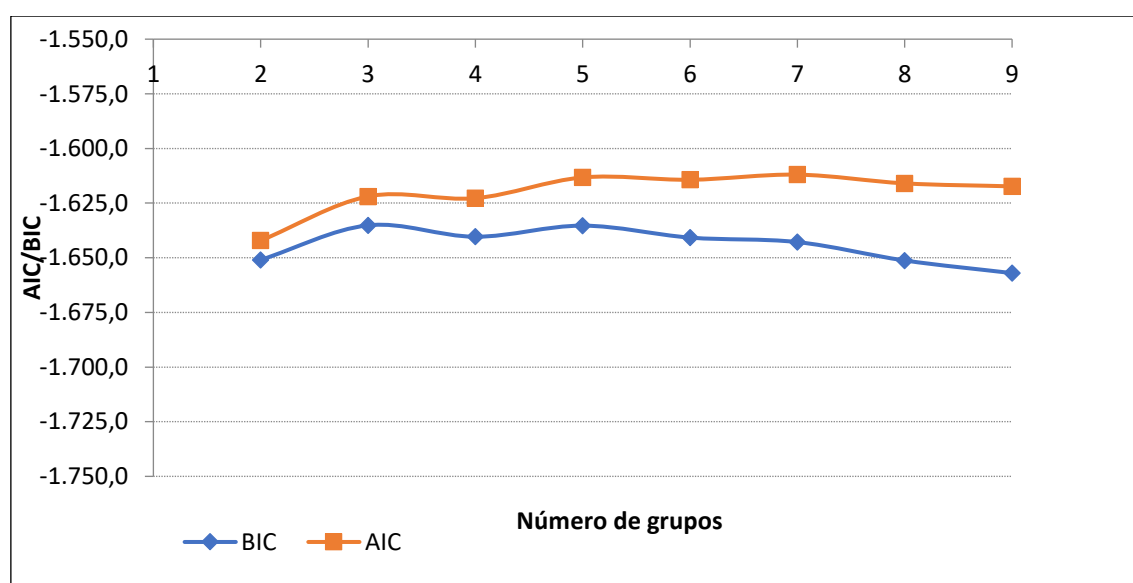


Figura 3 – Valores de AIC e BIC por número de classes latentes

Foram estimados modelos de análise de trajetórias com dois a 9 grupos, medindo-se para cada uma os valores de AIC, BIC e entropia (Tabela 6). Os valores de BIC e AIC em função do número de grupos podem ser visualizados no gráfico 3. Segundo o AIC, pode-se notar que o menor valor está associado ao modelo de 2

grupos. Já para o BIC, nota-se valores similares associados à formação de 2 grupos e 8 grupos, ocorrendo ainda uma leve queda quando se passa de 8 para 9 grupos. Adicionalmente à avaliação da entropia, da interpretação de cada um dos agrupamentos gerados e do número de grupos frente ao tamanho da amostra, optou-se pelo modelo com *dois grupos*.

4.4.2. Avaliação dos grupos formados.

O grupo 1 compreendeu 50 pacientes (74,6%) apresentando durante todo o período de análise médias de MADRS inferiores ao do grupo 2, conforme tabela 6 e gráfico 4. Desta forma, observou-se que os dois grupos de trajetórias apresentaram comportamentos médios distintos de MADRS ao longo das avaliações ($F_{7,455}=7,56$; $p<0,001$).

O grupo G1 apresentou média do Baseline superior às das infusões 1 a 3, que por sua vez, foram superiores às das infusões 4 a 6. A média final foi igual à da infusão 3 e superior às das infusões 1 a 6. O Grupo G2 apresentou média do baseline superior às das infusões 1 a 3. A média final de MADRS foi superior à da infusão 3. A média final só foi inferior à baseline e superior às médias das infusões 1 a 6.

A média final do MADRS foi similar aos das infusões 1 a 3. Já o grupo 2 apresentou poucas variações: as médias de MADRS na infusão 1 e infusão 3 mostraram-se inferiores ao do baseline. Além disso, a média da infusão 3 foi inferior à média final (Tabela 7).

Tabela 7 – Medidas-resumo de MADRS por momentos de avaliação, segundo grupos.

	G1 (N=50)	G2 (N=17)	p
	Média ± DP	Média ± DP	
Pré	28,6 ± 6,3	34,8 ± 7,3	0,021
infusão 1	18,5 ± 8,6	25,6 ± 7,4	0,005
infusão 2	17,2 ± 8,9	28,7 ± 5,8	<0,001
infusão 3	14,5 ± 7,1	24,4 ± 9,8	<0,001
infusão 4	12,0 ± 6,0	30,6 ± 5,9	<0,001
infusão 5	12,0 ± 6,9	28,4 ± 7,1	<0,001
infusão 6	11,1 ± 6,1	28,2 ± 7,7	<0,001
Infusão - final	14,5 ± 6,7	31,9 ± 9,9	<0,001

p - nível descritivo para comparação entre grupos via contrastes após ANOVA com medidas repetidas.

ANOVA com medidas repetidas para MADRS: Efeito de interação Grupo x Tempo ($F_{7,455}=7,56$; $p<0,001$), efeito de tempo ($F_{7,455}=19,41$; $p<0,001$), efeito de grupo ($F_{1,455}=124,66$; $p<0,001$).
 G1: Pré > Infusão 1 = Infusão 2 = Infusão 3 = final > Infusão 4 = Infusão 5 = Infusão 6. G2: Pré > Infusão 1 = Infusão 3 e Infusão 3 < final.

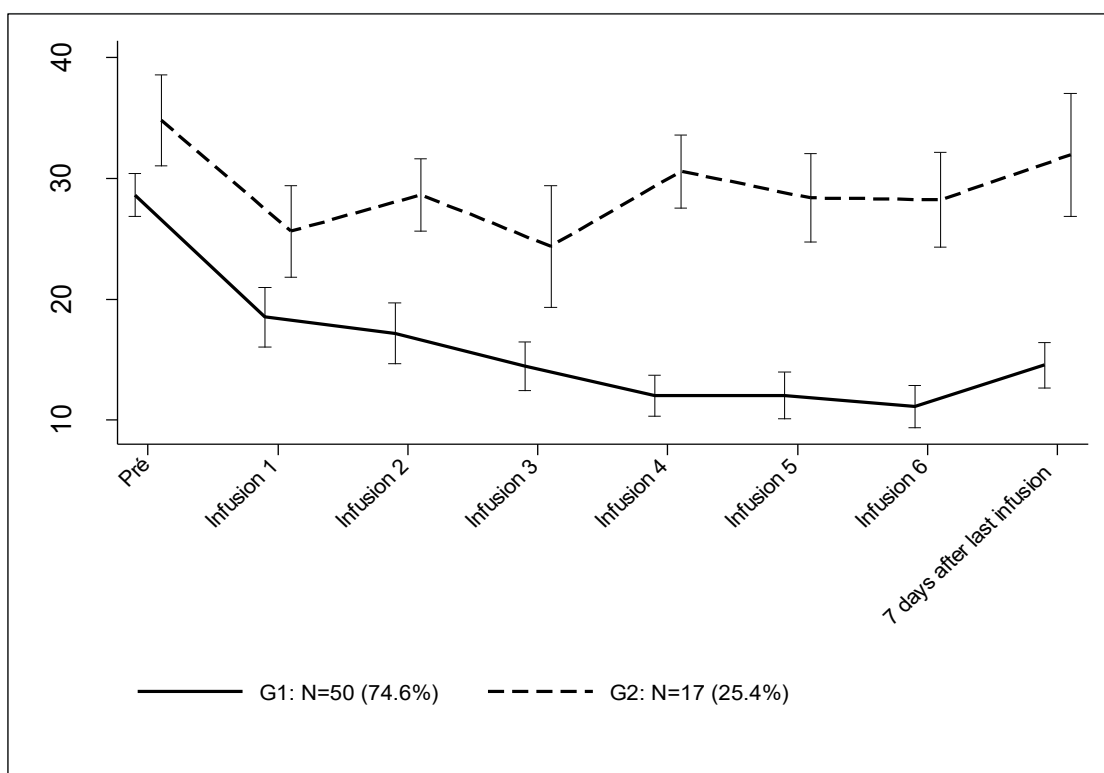


Figura 4 – Médias de MADRS ao longo das avaliações por grupo

4.4.3. Associação entre grupos de trajetórias de MADRS, FAST e diagnóstico do paciente

Não se verificou diferenças de médias por grupos de trajetória para FAST baseline ($p=0,974$), final ($p=0,268$) e variação absoluta ($p=0,270$) e relativa ($p=0,293$) por grupo de trajetória conforme tabela 8.

Tabela 8 - Medidas-resumo de FAST baseline, final e variações por grupo de trajetória.

FAST	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	1o. Quartil	Mediana	3o. Quartil	N	p
Baseline									0,974
G1	39,8	15,0	10,0	70,0	28,5	39,5	53,3	50	
G2	39,6	22,0	5,0	70,0	15,0	48,0	57,5	17	
Final									0,268
G1	31,5	15,0	5,0	64,0	20,2	27,9	42,6	50	
G2	36,5	18,2	8,4	64,0	17,2	34,0	52,1	17	
Final - Baseline									0,270
G1	-8,3	16,6	-41,0	30,0	-20,0	-9,9	2,7	50	
G2	-3,1	16,5	-24,1	39,0	-16,0	-2,7	2,0	17	
(Final - Baseline) /Baseline (%)									0,293 ^a
G1	-9,1	58,8	-87,5	190,9	-42,5	-29,5	6,8	50	
G2	43,4	199,2	-48,0	780,0	-37,3	-11,8	3,7	17	

p - nível descritivo do test t de Student ou de Mann-Whitney^(a).

Conforme tabela 9, não se verificou associação entre grupos de trajetória e diagnóstico ($p=0,178$).

Tabela 9 – Distribuição de grupos de trajetória por diagnóstico

	Diagnóstico				Total		p
	Unipolar		Bipolar				
	N	%	N	%	N	%	
Total	37	100,0%	30	100,0%	67	100,0%	0,178
G1	30	81,1%	20	66,7%	50	74,6%	
G2	7	18,9%	10	33,3%	17	25,4%	

p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado.

4.4.4. Associação entre domínios do FAST e grupos de trajetória do MADRS e condição de ocupação

Não se verificou diferenças de médias dos escores de FAST por grupos de trajetória do MADRS em todos os domínios conforme tabela 10.

Tabela 10 – Medidas-resumo do escore de FAST por domínios e grupos de trajetória do MADRS

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	1o. Quartil	Mediana	3o. Quartil	N	p
FAST									0,974
Baseline									
G1	39,8	15,0	10,0	70,0	28,5	39,5	53,3	50	
G2	39,6	22,0	5,0	70,0	15,0	48,0	57,5	17	
Autonomia									0,112
G1	6,2	3,3	1,0	12,0	3,0	6,0	9,0	50	
G2	7,8	4,1	0,0	12,0	5,5	9,0	11,0	17	
Trabalho									0,334 ^a
G1	9,8	4,8	0,0	15,0	6,0	10,0	15,0	50	
G2	8,2	6,4	0,0	15,0	0,5	11,0	14,5	17	
Cognição									0,677
G1	7,9	3,8	0,0	15,0	5,0	8,0	11,0	50	
G2	7,4	5,1	0,0	15,0	3,5	6,0	12,0	17	
Finanças									0,858
G1	2,4	2,1	0,0	6,0	0,0	2,0	4,0	50	
G2	2,5	2,3	0,0	6,0	0,5	2,0	4,5	17	
Relações Interpessoais									0,919
G1	9,5	4,3	0,0	18,0	6,0	9,0	13,0	50	
G2	9,4	4,9	0,0	16,0	5,0	9,0	14,5	17	
Lazer									0,549 ^a
G1	3,9	2,1	0,0	6,0	3,0	4,5	6,0	50	
G2	4,2	2,0	0,0	6,0	3,0	4,0	6,0	17	

p - nível descritivo do teste t de Student ou de Mann-Whitney^(a).

Conforme tabela 11, não se verificou associação entre grupo de trajetória e condição de ocupação (p=0,358).

Tabela 11 – Distribuição dos pacientes por grupo de trajetória, segundo condição de ocupação

	Condição de ocupação				Total		p
	Não ocupado		Ocupado				
	N	%	N	%	N	%	
Total	41	100,0%	26	100,0%	67	100,0%	0,358
G1	29	70,7%	21	80,8%	50	74,6%	
G2	12	29,3%	5	19,2%	17	25,4%	

p – nível descritivo do teste de Qui-Quadrado.

5. DISCUSSÃO.

Este estudo é um dos poucos que objetiva analisar a relação entre sintomas depressivos e funcionalidade em pacientes com depressão resistente que foram tratados com escetamina. Além disso, a via subcutânea de administração e a escala empregada para avaliar a funcionalidade (FAST) também o singularizam.

Os escores de MADRS diminuiu tanto em pacientes com depressão bipolar quanto unipolar, o que mostra melhora dos sintomas depressivos ao longo do tratamento. Na amostra original, ou seja, antes da imputação de dados, a correlação entre MADRS e FAST foi positiva, moderada e significativa apenas no grupo de pacientes com depressão unipolar. Por conta das perdas ao longo da coleta de dados, aplicou-se metodologia adequada para avaliação das variáveis e, após essa etapa, no grupo de unipolares, a correlação manteve a significância estatística, apesar de sua força passar de moderada antes da imputação para fraca após essa análise ter sido utilizada. Portanto, há alguma evidência de que a recuperação sintomática na depressão unipolar está relacionada à recuperação funcional, o que é consistente com outros estudos na área (Guico-Pabia et al., 2012; Habert et al., 2016).

Em um mesmo grupo de pacientes com depressão resistente, existe a possibilidade de ocorrerem respostas heterogêneas. Portanto, realizamos o estudo das trajetórias, o qual mostrou dois perfis distintos (G1 e G2) quando consideramos a evolução dos escores médios de MADRS. No G1, a evolução média do escore MADRS foi superior ao G2. Entretanto, nenhum deles tem correlação significativa com os grupos de diagnósticos e nem com os escores médios de FAST-baseline, de FAST- final, das variações de FAST e dos domínios de FAST. Possivelmente outras covariáveis influenciaram esses achados e precisam ser exploradas futuramente, já que esse não era o objetivo do presente estudo.

Neste estudo, os pacientes não obtiveram resposta funcional significativa e não houve correlação robusta entre melhora sintomática e funcional. No início do tratamento, a maioria dos pacientes apresentava algum grau de comprometimento funcional global. Além disso, comprometimento funcional de moderado à grave estava presente em mais da metade deles e um baixo número de indivíduos relatou que estava empregado. Sabe-se que ter a funcionalidade comprometida logo no

início do tratamento é um preditor do pior resultado sintomático e funcional (Dunlop et al., 2011). Esse achado foi replicado em uma análise post hoc que investigou o efeito da vortioxetina no funcionamento cognitivo e nos sintomas de humor em adultos com transtorno depressivo maior que mantinham-se trabalhando (McIntyre et al., 2017), na qual foi visto que os pacientes com funcionalidade de trabalho preservada no início do tratamento tiveram uma melhora maior do domínio cognitivo da funcionalidade ao fim do estudo.

Aqui, embora tenha havido uma correlação significativa positiva, de moderada à fraca, entre os escores MADRS e FAST no grupo unipolar, nenhuma correlação foi encontrada no grupo bipolar em qualquer momento de nossas análises. Um dos possíveis fatores que pode ter levado a esses achados é a resistência ao tratamento. A resistência ao tratamento está associada a um pior resultado sintomático e funcional em estudos de tratamento da depressão (Sheehan et al., 2017). Um estudo anterior do nosso grupo (Lucchese et al., 2021) reforçou essa hipótese, mostrando que, em nossa amostra, quanto maior a resistência aos tratamentos anteriores, pior a resposta à escetamina, com 65,7% da amostra apresentando resistência importante ao tratamento ($MSM > 11$), um longo tempo do episódio depressivo atual ($t > 2$ anos) e pacientes bipolares emergindo como mais resistentes ao tratamento do que os unipolares.

Até o momento, um único estudo com funcionalidade como desfecho primário da aplicação de cetamina foi publicado – nenhum com escetamina. Em uma análise post-hoc, McIntyre e colegas (McIntyre et al., 2020) encontraram uma correlação entre melhora sintomática e recuperação funcional em sua amostra, mesmo em um ensaio relativamente curto (até 14 dias). Ao contrário do nosso estudo, esse teve uma amostra muito maior ($n = 207$), a via de administração do medicamento foi intravenosa e a escala usada para avaliar a funcionalidade (Escala de Incapacidade de Sheehan, SDS) foi diferente da adotada aqui. Muitas avaliações funcionais autorrelatadas levantam dúvidas sobre a precisão dos dados coletados (Greer et al., 2010) e a SDS, por ser uma escala autoaplicável, leva à possibilidade de viés de expectativa, afinal trata-se de uma nova intervenção para a abordagem da depressão, fator de confusão que o próprio autor coloca como limitante de seu estudo. É importante perceber que a FAST é uma escala aplicada por um examinador qualificado e não é influenciada pelo humor do paciente.

O presente estudo apresenta várias limitações por se tratar de uma análise retrospectiva sem controle estrito das potenciais variáveis de confusão, do baixo número de indivíduos incluídos e do número considerável de dados perdidos, o que poderia ser melhor controlado em análises futuras sobre o mesmo tema. Outra limitação importante é o curto tempo de avaliação da funcionalidade. O momento em que coletamos os dados pode ter sido insuficiente para identificar alterações funcionais significativas e, conseqüentemente, correlações robustas com a evolução sintomática. Conforme afirmado em estudos anteriores (Sheehan et al., 1996; Sheehan e Sheehan, 2008), a remissão funcional nem sempre se move em conjunto com a remissão sintomática. Além disso, outros estudos já demonstraram que a melhora dos sintomas depressivos tende a ocorrer antes da melhora funcional (Hirschfeld et al., 2002; McKnight e Kashdan, 2009). Portanto, para fazer uma melhor análise temporal dessa variável, a coleta de dados deve ocorrer em múltiplos momentos e por um período mais longo, mesmo após o tratamento da fase aguda (Guico-Pabia et al., 2012).

Isso posto, conclui-se que, quando a escetamina tornar-se uma possibilidade disponível para mais indivíduos com depressão resistente, poderemos analisar dados de amostras maiores, com o intuito de melhorar e personalizar o atendimento de pacientes com essa doença incapacitante, não apenas do ponto de vista sintomático, mas também do funcional.

6. CONCLUSÃO.

É importante considerar que, mesmo com a inovação da escetamina, só foi possível observar uma discreta correlação entre diminuição dos sintomas depressivos e alteração funcional neste estudo. Seja por limitações ou pelo fato de a mudança funcional ser um processo mais demorado e complexo, apenas abordar os sintomas depressivos do paciente não garante a recuperação da qualidade de vida anterior. Novos ensaios clínicos randomizados e controlados, com um número previamente calculado de indivíduos, precisam ser realizados para melhor compreender o papel da escetamina na funcionalidade.

7. REFERÊNCIAS.

- aan het Rot, M., Collins, K. A., Murrough, J. W., Perez, A. M., Reich, D. L., Charney, D. S., & Mathew, S. J. (2010). Safety and Efficacy of Repeated-Dose Intravenous Ketamine for Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*, 67(2), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.038>
- Aas, I., Sonesson, O., & Torp, S. (2014). EPA-0304 – Qualitative study of clinicians' experience with rating of the global assessment of functioning (gaf) scale. *European Psychiatry*, 29, 1. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(14\)77745-4](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(14)77745-4)
- Abdallah, C. G., Adams, T. G., Kelmendi, B., Esterlis, I., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2016). KETAMINE'S MECHANISM OF ACTION: A PATH TO RAPID-ACTING ANTIDEPRESSANTS. *Depression and Anxiety*, 33(8), 689–697. <https://doi.org/10.1002/da.22501>
- Adaikkan, C., Taha, E., Barrera, I., David, O., & Rosenblum, K. (2018). Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II and Eukaryotic Elongation Factor 2 Kinase Pathways Mediate the Antidepressant Action of Ketamine. *Biological Psychiatry*, 84(1), 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.028>
- Allgöwer, A., Wardle, J., & Steptoe, A. (2001). Depressive symptoms, social support, and personal health behaviors in young men and women. *Health Psychology*, 20(3), 223–227. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.20.3.223>
- Andrade, C. (2017). Ketamine for depression, 4: In what dose, at what rate, by what route, for how long, and at what frequency? *Journal of Clinical Psychiatry*, 78(7), e852–e857. <https://doi.org/10.4088/JCP.17f11738>
- Augusto, V., Fava, R., Maria, L., Cecília, A., Del, L., Magalhães, E., Simonini, R., Aurélio, M., Nakahira, C., Parolin, A., Abdo, G., Surjan, J., Steiglich, M., Ghossain, M., Alberto, J., Porto, D., Luiz, A., Lacerda, T., & Cogo-moreira, H. (2020). The probability of response after each subcutaneous injection of esketamine in treatment-resistant depression. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (Barcelona)*, xx. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.10.003>

- Berton, O., & Nestler, E. J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: Beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(2), 137–151. <https://doi.org/10.1038/nrn1846>
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Valentí, M., Solé, B., Jiménez, E., Montejo, L., Vieta, E., & Rosa, A. R. (2018). Thresholds for severity, remission and recovery using the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 240(February), 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.045>
- Cacilhas, A. A., Da Silva Magalhães, P. V., Ceresér, K. M., Walz, J. C., Weyne, F., Rosa, A. R., Vieta, E., & Kapczinski, F. (2009). Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. *Value in Health*, 12(4), 624–627. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00481.x>
- Canuso, C. M., Singh, J. B., Fedgchin, M., Alphs, L., Lane, R., Lim, P., Pinter, C., Hough, D., Sanacora, G., Manji, H., & Drevets, W. C. (2018). Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 175(7), 620–630. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060720>
- Cavenaghi, V. B., da Costa, L. P., Lacerda, A. L. T., Hirata, E. S., Miguel, E. C., & Fraguas, R. (2021). Subcutaneous Ketamine in Depression: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12(May), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.513068>
- Choe, S., & Stroud, R. M. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894–902. <https://doi.org/10.1038/nature07455>
- Del Sant, L. C., Sarin, L. M., Magalhães, E. J. M., Lucchese, A. C., Tuena, M. A., Nakahira, C., Fava, V. A. R., Delfino, R., Surjan, J., Steiglich, M. S., Barbosa, M., Abdo, G., Cohrs, F. M., Liberatori, A., Del Porto, J. A., Lacerda, A. L. T., & de Jesus Mari, J. (2020). Effects of subcutaneous esketamine on blood pressure and heart rate in treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/0269881120922955>
- Delfino, R. S., Del-Porto, J. A., Surjan, J., Magalhães, E., Sant, L. C. Del, Lucchese,

- A. C., Tuena, M. A., Nakahira, C., Fava, V. A. R., Steglich, M. S., Barbosa, M. G., Sarin, L. M., & Lacerda, A. L. T. (2021). Comparative effectiveness of esketamine in the treatment of anhedonia in bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 278, 515–518.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.056>
- Dunlop, B. W., Reddy, S., Yang, L., Lubaczewski, S., Focht, K., & Guico-Pabia, C. J. (2011). Symptomatic and functional improvement in employed depressed patients: A double-blind clinical trial of desvenlafaxine versus placebo. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(5), 569–576.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31822c0a68>
- Galindo-Garre, F., Hidalgo, M. D., Guilera, G., Pino, O., Rojo, J. E., & Gómez-Benito, J. (2015). Modeling the World Health Organization Disability Assessment Schedule II using non-parametric item response models. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 24(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/mpr.1462>
- Gálvez, V., O’Keefe, E., Cotiga, L., Leyden, J., Harper, S., Glue, P., Mitchell, P. B., Somogyi, A. A., DeLory, A., & Loo, C. K. (2014). Long-Lasting Effects of a Single Subcutaneous Dose of Ketamine for Treating Melancholic Depression: A Case Report. *Biological Psychiatry*, 76(3), e1–e2.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.010>
- Greer, T. L., Kurian, B. T., & Trivedi, M. H. (2010). Defining and measuring functional recovery from depression. *CNS Drugs*, 24(4), 267–284.
<https://doi.org/10.2165/11530230-000000000-00000>
- Guico-Pabia, C. J., Fayyad, R. S., & Soares, C. N. (2012). Assessing the relationship between functional impairment/recovery and depression severity: A pooled analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 27(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834c2488>
- Habert, J., Katzman, M. A., Oluboka, O. J., McIntyre, R. S., McIntosh, D., MacQueen, G. M., Khullar, A., Milev, R. V., Kjernisted, K. D., Chokka, P. R., & Kennedy, S. H. (2016). Functional Recovery in Major Depressive Disorder. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*, 18(5). <https://doi.org/10.4088/PCC.15r01926>
- Hirschfeld, R. M. A., Dunner, D. L., Keitner, G., Klein, D. N., Koran, L. M., Kornstein,

- S. G., Markowitz, J. C., Miller, I., Nemeroff, C. B., Ninan, P. T., Rush, A. J., Schatzberg, A. F., Thase, M. E., Trivedi, M. H., Borian, F. E., Crits-Christoph, P., & Keller, M. B. (2002). Does psychosocial functioning improve independent of depressive symptoms? A comparison of nefazodone, psychotherapy, and their combination. *Biological Psychiatry*, 51(2), 123–133.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01291-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01291-4)
- John Rush, A., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., George Niederehe, M., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Maurizio Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry*, 16311(November), 1905–1917.
<http://ajp.psychiatryonline.org.proxy.hsl.ucdenver.edu/doi/pdf/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Kim, S., Rush, B. S., & Rice, T. R. (2020). A systematic review of therapeutic ketamine use in children and adolescents with treatment-resistant mood disorders. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 0123456789.
<https://doi.org/10.1007/s00787-020-01542-3>
- Krystal, J. H., Sanacora, G., & Duman, R. S. (2013). Rapid-acting glutamatergic antidepressants: The path to ketamine and beyond. *Biological Psychiatry*, 73(12), 1133–1141. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.026>
- Lam, R. W., Endicott, J., Hsu, M. A., Fayyad, R., Guico-Pabia, C., & Boucher, M. (2014). Predictors of functional improvement in employed adults with major depressive disorder treated with desvenlafaxine. *International Clinical Psychopharmacology*, 29(5), 239–251.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000031>
- Lener, M. S., Kadriu, B., & Zarate, C. A. (2017). Ketamine and Beyond: Investigations into the Potential of Glutamatergic Agents to Treat Depression. *Drugs*, 77(4), 381–401. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0702-8>
- Loo, C. K., Gálvez, V., O’Keefe, E., Mitchell, P. B., Hadzi-Pavlovic, D., Leyden, J., Harper, S., Somogyi, A. A., Lai, R., Weickert, C. S., & Glue, P. (2016a). Placebo-

- controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134(1), 48–56. <https://doi.org/10.1111/acps.12572>
- Loo, C. K., Gálvez, V., O’Keefe, E., Mitchell, P. B., Hadzi-Pavlovic, D., Leyden, J., Harper, S., Somogyi, A. A., Lai, R., Weickert, C. S., & Glue, P. (2016b). Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134(1), 48–56. <https://doi.org/10.1111/acps.12572>
- Lucchese, A. C., Sarin, L. M., Magalhães, E. J. M., Del Sant, L. C., B Puertas, C., Tuená, M. A., Nakahira, C., Fava, V. A. R., Delfino, R., Surjan, J., Steiglich, M. S., Barbosa, M., Abdo, G., Cohrs, F. M., Liberatori, A., Del Porto, J. A., Lacerda, A. L. T., & B Andreoli, S. (2021). Repeated subcutaneous esketamine for treatment-resistant depression: Impact of the degree of treatment resistance and anxiety comorbidity. *Journal of Psychopharmacology*, 35(2), 142–149. <https://doi.org/10.1177/0269881120978398>
- Malhi, G. S., & Byrow, Y. (2016). Is treatment-resistant depression a useful concept? *Evidence-Based Mental Health*, 19(1), 1–3. <https://doi.org/10.1136/eb-2015-102299>
- Mann, J. J., & Kuehn, B. M. (2014). Rate of suicide increases in middle age: primary care key to suicide prevention. *JAMA*, 312(17), 1727–1728. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.12816>
- McIntyre, R. S., Florea, I., Tonnoir, B., Loft, H., Lam, R. W., & Christensen, M. C. (2017). Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Functioning in Working Patients With Major Depressive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(01), 115–121. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m10744>
- McIntyre, R. S., Rodrigues, N. B., Lee, Y., Lipsitz, O., Subramaniapillai, M., Gill, H., Nasri, F., Majeed, A., Lui, L. M. W., Senyk, O., Phan, L., Carvalho, I. P., Siegel, A., Mansur, R. B., Brietzke, E., Kratiuk, K., Arekapudi, A. K., Abrishami, A., Chau, E. H., ... Rosenblatt, J. D. (2020). The effectiveness of repeated intravenous ketamine on depressive symptoms, suicidal ideation and functional disability in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results

- from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *Journal of Affective Disorders*, 274(May), 903–910. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.088>
- McKnight, P. E., & Kashdan, T. B. (2009). The importance of functional impairment to mental health outcomes: A case for reassessing our goals in depression treatment research. *Clinical Psychology Review*, 29(3), 243–259. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.01.005>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Moser, C. M., Lobato, M. I. R., Rosa, A. R., Thomé, E., Ribar, J., Primo, L., Santos, A. C. F. dos, & Brunstein, M. G. (2013). Impairment in psychosocial functioning in patients with different subtypes of eating disorders. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 35(2), 111–118. <https://doi.org/10.1590/s2237-60892013000200004>
- Nijs, M., Wajs, E., Aluisio, L., Turkoz, I., Daly, E., Janik, A., Borentain, S., Singh, J. B., DiBernardo, A., & Wiegand, F. (2020). Managing Esketamine Treatment Frequency Toward Successful Outcomes: Analysis of Phase 3 Data. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(April), 426–433. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa027>
- Organization, W. H. (2017). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. *World Health Organization*, 48(1), 56–60.
- OrganizaWorld Health. (2002). Towards a common language for functioning, disability and health: ICF. *International Classification*, 1149, 1–22. <http://www.who.int/classifications/icf/training/icfbeginnersguide.pdf>
- Pedersen, G., Kvarstein, E. H., & Wilberg, T. (2017). The Work and Social Adjustment Scale: Psychometric properties and validity among males and females, and outpatients with and without personality disorders. *Personality and Mental Health*, 11(4), 215–228. <https://doi.org/10.1002/pmh.1382>
- Peltoniemi, M. A., Hagelberg, N. M., Olkkola, K. T., & Saari, T. I. (2016). Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(9), 1059–1077.

<https://doi.org/10.1007/s40262-016-0383-6>

- Prado, J. de A., Aciole, G. G., & Santos, J. L. F. (2019). Functionality in subjects with major depressive disorder: Evaluation of psychometric properties of functioning assessment short test (FAST) scale in Brazilian sample. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 68(1), 23–31. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000221>
- Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J., Kapczinski, F., & Vieta, E. (2007a). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
- Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J., Kapczinski, F., & Vieta, E. (2007b). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
- Rush, A. J. (2015). Distinguishing functional from syndromal recovery: Implications for clinical care and research. *Journal of Clinical Psychiatry*, 76(6), e832–e834. <https://doi.org/10.4088/JCP.15com09859>
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Saint Onge, J. M., Krueger, P. M., & Rogers, R. G. (2014). The relationship between major depression and nonsuicide mortality for U.S. Adults: The importance of health behaviors. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 69(4), 622–632. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu009>
- Sheehan, D. V., Harnett-Sheehan, K., Spann, M. E., Thompson, H. F., & Prakash, A. (2011). Assessing remission in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan disability

- scale. *International Clinical Psychopharmacology*, 26(2), 75–83.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328341bb5f>
- Sheehan, D. V., Nakagome, K., Asami, Y., Pappadopulos, E. A., & Boucher, M. (2017). Restoring function in major depressive disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 215(February), 299–313.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.029>
- Singh, J. B., Fedgchin, M., Daly, E. J., De Boer, P., Cooper, K., Lim, P., Pinter, C., Murrough, J. W., Sanacora, G., Shelton, R. C., Kurian, B., Winokur, A., Fava, M., Manji, H., Drevets, W. C., & Van Nueten, L. (2016). A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 173(8), 816–826. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16010037>
- Sinyor, M., Williams, M., Belo, S., Orser, B., Vincent, M., Mah, L., Zarate, C., Castel, S., Levitt, A. J., & Schaffer, A. (2018). Ketamine augmentation for major depressive disorder and suicidal ideation: Preliminary experience in an inpatient psychiatry setting. *Journal of Affective Disorders*, 241, 103–109.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.073>
- Taipale, H., Reutfors, J., Tanskanen, A., Brandt, L., Tiihonen, J., Dibernardo, A., Mittendorfer-Rutz, E., & Brenner, P. (2020). Risk and risk factors for disability pension among patients with treatment resistant depression- a matched cohort study. *BMC Psychiatry*, 20(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02642-9>
- Trivedi, M. H., Corey-Lisle, P. K., Guo, Z., Lennox, R. D., Pikalov, A., & Kim, E. (2009). Remission, response without remission, and nonresponse in major depressive disorder: Impact on functioning. *International Clinical Psychopharmacology*, 24(3), 133–138.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283277614>
- Trivedi, M. H., Morris, D. W., Wisniewski, S. R., Lesser, I., Nierenberg, A. A., Daly, E., Kurian, B. T., Gaynes, B. N., Balasubramani, G. K., & Rush, A. J. (2013). Increase in work productivity of depressed individuals with improvement in depressive symptom severity. *American Journal of Psychiatry*, 170(6), 633–641.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12020250>

- Ware, J. E., Kosinski, M., Gandek, B., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bech, P., Brazier, J., Bullinger, M., Kaasa, S., Leplège, A., Prieto, L., & Sullivan, M. (1998). The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51(11), 1159–1165.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817133>
- Wilkinson, S. T., Ballard, E. D., Bloch, M. H., Mathew, S. J., Murrough, J. W., Feder, A., Sos, P., Wang, G., Zarate, C. A., & Sanacora, G. (2018). The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 175(2), 150–158. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040472>
- Zarate, C. A., Tohen, M., Land, M., & Cavanagh, S. (2000). Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *The Psychiatric Quarterly*, 71(4), 309–329.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025910>
- Zimmerman, M., McGlinchey, J. B., Posternak, M. A., Friedman, M., Attiullah, N., & Boerescu, D. (2006). How Should Remission From Depression Be Defined? The Depressed Patient's Perspective. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 148–150. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.148>

8. ANEXOS

8.1 Artigo científico.

8.1.2. Assessing the relationship between symptomatic and functional changes in individuals with treatment-resistant depression after repeated subcutaneous esketamine treatment.

ABSTRACT

Background: Symptomatic recovery with esketamine in cases of treatment-resistant depression is well documented. However, little is known about its impact on functional improvement. We investigated the correlation between changes in depressive symptoms and functionality in patients treated with multiple doses of esketamine at the esketamine outpatient clinic of the Federal University of São Paulo. **Methods:** Data from 70 patients diagnosed with depression (unipolar and bipolar) were analyzed. The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Functioning Assessment Short Test (FAST) were used to assess symptomatic and functional variations at specific time points throughout the course of esketamine treatment, respectively. **Results:** Significant Pearson's correlations were observed between MADRS and FAST scores in individuals with unipolar depression, but not in those with bipolar depression. Following multiple imputations, reductions in the magnitude of these associations were observed. When the trajectory of the MADRS scores over the course of the treatment was evaluated, we identified two distinct groups with different response trajectories to esketamine. However, no correlation was found between these groups and the FAST scores. **Limitations:** The short period of data collection, small sample sizes, and amount of missing data could have contributed to the negative findings in our study. **Conclusions:** Overall, this is the first study analyzing functionality in patients undergoing subcutaneous esketamine treatment. Future randomized, controlled clinical trials are necessary to improve our understanding of the potential

role of functionality as a predictor of outcomes in patients with treatment-resistant depression following esketamine therapy.

Key words: depression, treatment-resistant depression, esketamine, functionality, functional recovery.

Introduction.

Depression is a prevalent, disabling disease worldwide. In Brazil, approximately 11.5 million people have been affected by this disorder (WHO, 2017). Two-thirds of patients do not respond to their first conventional treatment, and one-third of the patients in this group remain symptomatic despite trials with additional medications (Rush et al., 2006). Ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, and its S (+) enantiomer, esketamine, have emerged as a therapeutic strategy for treatment-resistant cases of depression. These drugs promote a response in a short period of time (Canuso et al., 2018; Sinyor et al., 2018) at a subanesthetic dose (aan het Rot et al., 2010; Krystal et al., 2013; Wilkinson et al., 2018); however, frequent administration is necessary for sustained results (Nijs et al., 2020; Singh et al., 2016).

Even when symptomatic remission of depression is achieved, it is relatively common to observe patients who continue to exhibit poor functioning in their daily activities (Sheehan et al., 2011; Trivedi et al., 2009). Although remission of mood symptoms is the primary focus of treatment in clinical practice, a return to normal functionality is vital for the patient's full recovery (Lam et al., 2014; Rush, 2015; Zimmerman et al., 2006). It has been established that early symptomatic improvement predicts subsequent functional recovery (Lam et al., 2014; Trivedi et al., 2013). Furthermore, individuals with better baseline functionality measurements are more likely to have improved outcomes following treatment for depression, particularly if they are employed before starting medication (Dunlop et al., 2011; McIntyre et al., 2017).

Therefore, understanding the relationship between the remission of mood symptoms and recovery of full functionality is necessary to improve the treatment approach for patients (Guico-Pabia et al., 2012). Few studies have evaluated functionality as an outcome in mental health disorders (Habert et al., 2016; Moser et

al., 2013; Zarate et al., 2000). However, most of these studies considered limited aspects or provided limited information on the characteristics being measured within the broad scope of functionality (Aas et al., 2014; Galindo-Garre et al., 2015; Pedersen et al., 2017; Ware et al., 1998).

While this relationship between the remission of mood symptoms and functionality has been evaluated for treatment with conventional drugs, only one study has assessed functionality in cases of treatment-resistant depression after administration of intravenous ketamine (McIntyre et al., 2020). Although esketamine's potential to improve mood symptoms is well-established, to date, no studies have evaluated its effects on functional recovery. Thus, it is of critical importance to understand this relationship in patients with more chronic, severe mood disorders undergoing treatment with esketamine.

The primary objective of this study was to evaluate the relationship between depressive symptomatology, measured by the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery and Asberg, 1979), and functional improvement, measured by the Functioning Assessment Short Test (FAST; Rosa et al., 2007), in patients diagnosed with unipolar or bipolar treatment-resistant depression (TRD) and treated with six subcutaneous esketamine infusions.

Methods:

Study design and participants

We retrospectively analyzed data collected between April 2017 and December 2018 at the esketamine clinic of the Psychiatry Department of the Federal University of São Paulo (UNIFESP). Men and women between 15 and 66 years of age diagnosed with unipolar or bipolar depression using the Mini-International Neuropsychiatric Interview 5.0.0 (MINI-Plus), with a MADRS score ≥ 25 at baseline, were included. Treatment resistance was staged with the Maudsley Staging Method (MSM; Fekadu et al., 2009). Patients were considered resistant if they had previously undergone at

least two trials of appropriate medication with no response ($> 50\%$ of symptoms improved) within an adequate period of time (Malhi & Byrow, 2016).

Oral antidepressant medication in use at the time of screening was continued during the period of treatment with esketamine. Patients were excluded if they scored <25 in the MADRS, had a history of hypersensitivity and/or allergy to esketamine, were diagnosed with esketamine abuse or dependence, had uncontrolled hypertension, or were pregnant or breastfeeding. Additionally, individuals who refused to sign the consent form or did not agree to participate at any stage of the study were excluded. The present study was approved by the UNIFESP Ethics Committee (no. 434/2018).

Procedures

Esketamine was administered once a week for six weeks. In each session, the patient was assisted by two healthcare professionals, one of whom was a licensed psychiatrist. Blood pressure, oxygen saturation in ambient air, heart rate, and sedation as measured by the Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation scale (MOAS/S) were monitored every 15 minutes until the procedure was completed. The subcutaneous route of drug administration was used based on previous reports of its efficacy (Greer et al., 2017) compared to intravenous or intramuscular routes of administration (Loo et al., 2016). The location of the injection was decided based on the patient's body mass index (BMI; BMI <40 : abdominal region; BMI ≥ 40 : forearm). The initial dose was 0.5 mg/kg and the MADRS score immediately prior to each infusion was used to titrate the dose. If a patient had $\geq 50\%$ of improvement on their MADRS score since their previous session, the dose was maintained at the same level. However, if there was no response ($< 50\%$ of reduction on MADRS score), the dose was increased to 0.75 mg/kg. Furthermore, if there was no response at the subsequent infusion, the dose was increased to 1 mg/kg, which was the maximum dose permitted in this study. Thereafter, regardless of the response in the MADRS score, the dose was maintained until the end of the six sessions. Doses were determined based on previous studies that used subcutaneous esketamine for treating patients with depression (Andrade, 2017; Gálvez et al., 2014; Loo et al., 2016b). The mean time until discharge was 120 min.

Mood and functional assessment

To assess mood, we evaluated the MADRS scores obtained during screening (baseline), 24 h after each infusion (1 to 6), and 7 days after the final infusion (final). The 24 h post-injection time point was chosen based on previous findings that the maximum response following ketamine infusion is seen during this time period (Lener et al., 2017).

To assess functionality, we used the FAST scale as it is a feasible, clinician-rated instrument which assesses the affected functional domains in patients with unipolar and bipolar depression (Cacilhas et al., 2009; Prado et al., 2019). The FAST scale scores were assessed at baseline and 7 days after the final infusion.

Baseline scores were collected in-person, and those collected 24 h after each infusion and 7 days after the last infusion were recorded via a phone call.

Statistical Analyses

The baseline comparison of the two diagnostic groups of patients (bipolar or unipolar depression) was conducted using the chi-square test or Fisher's exact test. A student's t-test for independent samples was used to compare the means by the diagnostic group. ANOVA with repeated measures was used to evaluate the effect of the time point and diagnostic group on MADRS and FAST scores, followed by Bonferroni's *post hoc* correction for significant differences. The linear association between FAST variation and MADRS variation was analyzed using Pearson's correlation method. Normally distributed data were assessed using the Kolmogorov–Smirnov test.

Data were analyzed following the principle of intention to treat. For this purpose, any missing data were imputed based on multivariate normal distribution using the Markov Chain Monte Carlo (MCMC) algorithm with 10 replications. The results of the replications were combined using Rubin's rules (Rubin, 1987; White et al., 2011).

Identification of patterns in the trajectory of the MADRS scores throughout the eight instances of evaluation (baseline, 24 h after each infusion, and 1 week after the sixth infusion) was performed using the analysis of trajectories (group-based trajectory model; Jones et al., 2001; Jones et al., 2007). The finite mixture model was applied for the analysis of trajectories (McLachlan et al., 2000). Prior to the trajectory analysis, the appropriate number of groups was defined. For this purpose, adjustment measures were applied (Akaike information criterion, AIC; Bayesian information criterion, BIC). It was considered that the lower the value of these measures, the better the model would fit. To describe the group's trajectory, degree 2 polynomials (quadratic functions) were adopted, since degree 3 polynomials (cubic functions) were not significant.

For all statistical tests, a significance level of 5% was considered. Statistical analyses were performed using the statistical software SPSS 20 by IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp and the STATA 12 StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP.

Results

Data from 70 patients were analyzed. The mean age of participants was 40.3 years (SD = 12.7 years) and 64.3% of patients were female. Additionally, 55.7% of the patients were diagnosed with unipolar depression. The mean distributions of BMI classification ($p = 0.029$) and the *MSM* ($p = 0.009$) differed between the two diagnoses. The average percentage of eutrophic patients was lower in bipolar patients than in unipolar patients (12.9% vs 42.1%), and the mean *MSM* was higher (11.8 ± 1.6 vs 10.5 ± 2.2). Cut-off scores for unipolar (Prado et al., 2019) and bipolar depression (Bonnín et al., 2018) were considered to evaluate the severity of functional impairment measured by FAST. Among the 39 unipolar depression patients, 37 (94.8%) exhibited functional loss (FAST baseline score ≥ 10) and 24 (61.5%) had moderate to severe impairment (FAST baseline score ≥ 32). Among the 31 patients with bipolar depression, 27 (87%) exhibited some functional loss (FAST baseline score ≥ 12), and 23 (74.2%) exhibited moderate to severe impairment (FAST baseline score ≥ 21). Moreover, only 16 of the total 70 patients (22.9%) were employed (full/part-time) when

baseline scores were measured. Demographic data are summarized in **Table 1**. Data related to the safety and efficacy of subcutaneous esketamine treatment have been described in detail in our previous studies (Fava et al., 2020; Del Sant et al., 2020; Delfino et al., 2021)

Table 1. Baseline demographic and clinical data of patients.

	Total	Diagnostic		p
		Unipolar (N=39)	Bipolar (N=31)	
Gender (female) N(%)	45/70 (64,3)	26/39 (66,7)	19/31 (61,3)	0,641
Age (years)	40,3 ± 12,7	41,1 ± 13,0	39,4 ± 12,5	0,590 ^b
Degree (years), N(%)				0,490 ^a
5 to 8	2/70 (2,9)	2/39 (5,1)	31/31 (0,0)	
9 to 11	14/70 (20,0)	9/39 (23,1)	5/31 (16,1)	
Incomplete higher education	13/70 (18,6)	8/39 (20,5)	5/31 (16,1)	
Complete higher education	41/70 (58,6)	20/39 (51,3)	21/31 (67,7)	
Work status- Employed, N(%)	16/70 (22,9)	12/39 (30,8)	4/31 (12,9)	0,077
BMI - classificação, N(%)				0,029
Eutrofic	20/69 (29,0)	16/38 (42,1)	4/31 (12,9)	
Overweight	24/69 (34,8)	11/38 (28,9)	13/31 (41,9)	
Obesity	25/69 (36,2)	11/38 (28,9)	14/31 (45,2)	
Metabolic comorbidities	33/70 (47,1)	18/39 (46,2)	15/31 (48,4)	0,853
GAD, N(%)	32/68 (47,1)	20/38 (52,6)	12/30 (40)	0,300
Age of onset (years), mean ± SD	21,3 ± 8,8	23,0 ± 9,6	19,2 ± 7,3	0,074 ^b
MSM, mean ± SD	11,1 ± 2,0	10,5 ± 2,2	11,8 ± 1,6	0,009 ^b
FAST Baseline - mean ± SD	39,7 ± 16,9	38,1 ± 16,6	41,7 ± 17,2	0,386 ^b
Any Impact		37/39 (94,8)	27/31(87)	
Moderate/Severe Impact		24/39 (61,5)	20/31 (64,5)	
MADRS Baseline - mean + SD	30,5 ± 7,1	30,7 ± 6,5	30,2 ± 8,0	0,737 ^b
p - Chi-Square test, Fisher's exact test (a), and Student's t test (b) descriptive level				

No interaction was observed between the MADRS ($p = 0.682$) and FAST ($p = 0.835$) scores. An effect of the time point on the MADRS score was observed ($F_{7,364}=25.40$; $p<0.001$). The mean MADRS score at baseline (unipolar = 30.7 ± 6.5 SD; bipolar = 30.2 ± 8.0 SD) was higher than that at all subsequent infusions. There was no difference in the MADRS score among the diagnostic groups at any time during the assessment ($F_{1,364}=1.47$; $p=0.230$).

Before data imputation, significant Pearson's correlations between the MADRS and FAST scores were observed in patients with unipolar depression (**Table 2**). Since there was a considerable amount of incomplete data, missing MADRS and FAST values were imputed as a function of the baseline values for their corresponding

variable. Three patients were excluded from the analysis due to missing FAST baseline data. Following data imputation, considering the absolute FAST score variations (**Table 3**), a reduction in the magnitude of the correlation was observed in patients with unipolar depression, and correlations (2), (5), (6) and (7) lost their significance. Additionally, when the relative FAST score variations were considered (**Table 4**), a reduction in the magnitude of the correlation was seen in patients with unipolar depression, and statistical significance was only maintained for correlations (1) and (3). Overall, correlations in the unipolar depression group went from moderately positive to low positive after sample pooling (Mukaka, 2012). In the bipolar depression group, no significant correlations were observed considering both the absolute and relative FAST score variations.

Table 2 - Pearson's correlation between absolute and relative variations of FAST and MADRS by diagnostic group.

MADRS	FAST				N
	Final - Baseline		(Final - Baseline) / Baseline		
	r	p	r	p	
Unipolar					
(1) Infusion 6 - Baseline	0,66	0,003	0,57	0,013	18
(2) Infusion 6 - Infusion 1	0,569	0,017	0,328	0,198	17
(3) (Infusion 6 - Baseline) /Baseline	0,592	0,01	0,545	0,019	18
(4) (Infusion 6 - Infusion 1) /Infusion 1	0,224	0,387	0,097	0,713	17
(5) Final - Baseline	0,619	0,005	0,424	0,07	19
(6) Final - Infusion 1	0,491	0,039	0,446	0,063	18
(7) (Final - Baseline) /Baseline	0,608	0,006	0,444	0,057	19
(8) (Final - Infusion 1) /Infusion 1	0,238	0,341	0,145	0,567	18
Bipolar					
(1) Infusion 6 - Baseline	-0,264	0,433	-0,219	0,517	11
(2) Infusion 6 - Infusion 1	0,049	0,885	-0,028	0,935	11
(3) (Infusion 6 - Baseline) /Baseline	-0,225	0,506	-0,215	0,525	11
(4) (Infusion 6 - Infusion 1) /Infusion 1	0,214	0,527	0,011	0,975	11
(5) Final - Baseline	0,033	0,912	0,008	0,977	14
(6) Final - Infusion 1	0,325	0,257	0,21	0,47	14
(7) (Final - Baseline) /Baseline	-0,001	0,997	-0,021	0,944	14
(8) (Final - Infusion 1) /Infusion 1	0,265	0,361	0,128	0,664	14

Table 3 - Pearson's correlation between absolute FAST variations and absolute and relative MADRS variations by diagnostic group, according to type of sample

MADRS	FAST: Absolute variation (Final - Baseline)					
	Original sample			10 complete samples combined ("Pooled")		
	r	p	N	r	p	N
Unipolar						
(1) Infusion 6 - Baseline	0,66	0,003	18	0,413	0,049	37
(2) Infusion 6 - Infusion 1	0,569	0,017	17	0,371	0,1	37
(3) (Infusion 6 - Baseline) /Baseline	0,592	0,01	18	0,395	0,044	37
(4) (Infusion 6 - Infusion 1) /Infusion 1	0,224	0,387	17	0,089	0,705	37
(5) Final - Baseline	0,619	0,005	19	0,401	0,099	37
(6) Final - Infusion 1	0,491	0,039	18	0,398	0,092	37
(7) (Final - Baseline) /Baseline	0,608	0,006	19	0,404	0,103	37
(8) (Final - Infusion 1) /Infusion 1	0,238	0,341	18	0,115	0,602	37
Bipolar						
(1) Infusion 6 - Baseline	-0,264	0,433	11	0,04	0,873	30
(2) Infusion 6 - Infusion 1	0,049	0,885	11	0,141	0,604	30
(3) (Infusion 6 - Baseline) /Baseline	-0,225	0,506	11	0,085	0,717	30
(4) (Infusion 6 - Infusion 1) /Infusion 1	0,214	0,527	11	0,152	0,547	30
(5) Final - Baseline	0,033	0,912	14	0,067	0,797	30
(6) Final - Infusion 1	0,325	0,257	14	0,144	0,597	30
(7) (Final - Baseline) /Baseline	-0,001	0,997	14	0,091	0,716	30
(8) (Final - Infusion 1) /Infusion 1	0,265	0,361	14	0,12	0,667	30

Table 4 - Pearson's correlation between relative FAST variations and absolute and relative MADRS variations by diagnosis group, according to type of sample

MADRS	FAST: Relative variation (Final - Baseline) /Baseline					
	Original sample			10 complete samples combined ("Pooled")		
	r	p	N	r	p	N
Unipolar						
(1) Infusion 6 - Baseline	0,57	0,013	18	0,412	0,023	37
(2) Infusion 6 - Infusion 1	0,328	0,198	17	0,344	0,143	37
(3) (Infusion 6 - Baseline) /Baseline	0,545	0,019	18	0,403	0,027	37
(4) (Infusion 6 - Infusion 1) /Infusion 1	0,097	0,713	17	0,082	0,695	37
(5) Final - Baseline	0,424	0,07	19	0,289	0,128	37
(6) Final - Infusion 1	0,446	0,063	18	0,257	0,3	37
(7) (Final - Baseline) /Baseline	0,444	0,057	19	0,299	0,129	37
(8) (Final - Infusion 1) /Infusion 1	0,145	0,567	18	0,046	0,824	37
Bipolar						
(1) Infusion 6 - Baseline	-0,219	0,517	11	-0,035	0,901	30
(2) Infusion 6 - Infusion 1	-0,028	0,935	11	0,061	0,806	30
(3) (Infusion 6 - Baseline) /Baseline	-0,215	0,525	11	-0,017	0,954	30
(4) (Infusion 6 - Infusion 1) /Infusion 1	0,011	0,975	11	0,045	0,852	30
(5) Final - Baseline	0,008	0,977	14	0,017	0,953	30
(6) Final - Infusion 1	0,21	0,47	14	0,09	0,73	30
(7) (Final - Baseline) /Baseline	-0,021	0,944	14	0,025	0,935	30
(8) (Final - Infusion 1) /Infusion 1	0,128	0,664	14	0,05	0,847	30

Next, we evaluated the esketamine response trajectories using the pattern of MADRS scores. The lowest AIC and BIC values and the entropy were used to define the number of groups inserted into the trajectory analysis. The lowest AIC value was found for two groups (-1622,1). The BIC was also similar for the two groups (-1651,0) and eight groups (-1651,2). Thus, considering the entropy (two groups: 0,93; eight groups 0,83), a two-group model was selected.

Group 1 (G1) comprised 50 patients (74.6%) presenting mean values lower than those of group 2 (G2) throughout the analysis period (**Figure 1**). The two trajectory groups presented different average MADRS scores throughout the evaluation period ($F_{7,455} = 7.56$; $p < 0.001$).

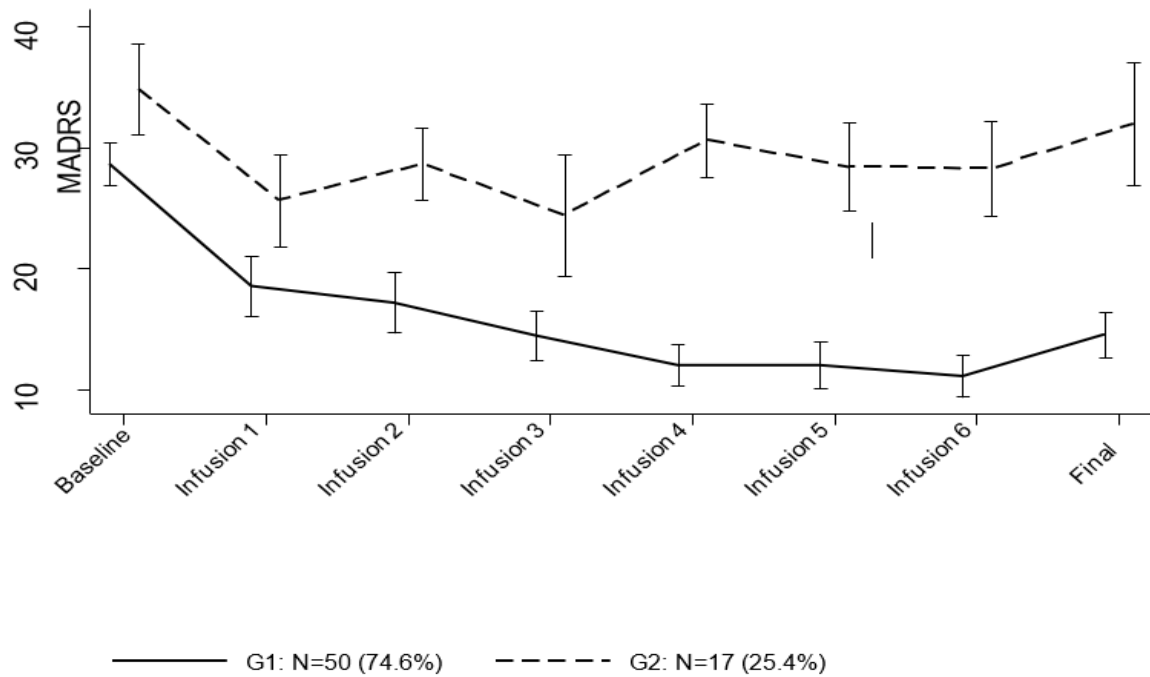


Figure 1- Mean MADRS scores according to the groups.

No differences in the FAST scores were observed between the trajectory groups (**Table 5**), even when FAST scores were analyzed according to its individual domains: autonomy ($p = 0.112$), occupational functioning ($p = 0.334$), cognitive functioning ($p = 0.677$), financial issues ($p = 0.858$), interpersonal relationships ($p = 0.919$), and leisure time ($p = 0.549$).

Table 5 - Summary measures of FAST baseline, final, and absolute and relative variations by trajectory group.

FAST	Mean	SD	Min	Max	1st. Quartile	Median	3rd. Quartile	N	p
Baseline									0,974
G1	39,8	15	10	70	28,5	39,5	53,3	50	
G2	39,6	22	5	70	15	48	57,5	17	
Final									0,268
G1	31,5	15	5	64	20,2	27,9	42,6	50	
G2	36,5	18,2	8,4	64	17,2	34	52,1	17	
Final - Baseline									0,27
G1	-8,3	16,6	-41	30	-20	-9,9	2,7	50	
G2	-3,1	16,5	-24,1	39	-16	-2,7	2	17	
(Final - Baseline)/ Baseline (%)									0,293 ^a
G1	-9,1	58,8	-87,5	190,9	-42,5	-29,5	6,8	50	
G2	43,4	199,2	-48	780	-37,3	-11,8	3,7	17	

p - descriptive level of Student's t-test or Mann-Whitney(a) test.

SD- Standard deviation.

Min/Max- Minimum/ Maximum score founded for the scale in that group.

Discussion

This is the first study to analyze the relationship between depressive symptoms and functionality in TRD patients who received subcutaneous esketamine treatment. A subcutaneous route of administration for esketamine is inexpensive and feasible and has great potential to be applied in clinical practice. In addition, the broader profile of the scale used to assess functionality (FAST) also singularized our study.

We observed a reduction in the MADRS scores of patients with bipolar and unipolar depression, thus indicating improved depressive symptoms. In the original sample, a significant positive correlation was observed between the MADRS and FAST scores in patients with unipolar depression. Following data imputation to account for missing information, the correlation went from moderate to weak, but remained statistically significant. Overall, we provided evidence that symptomatic recovery in unipolar depression is related to functional recovery, which is consistent with previous observations (Guico-Pabia et al., 2012; Habert et al., 2016).

Considering the possibility of heterogeneous responses within a single group of treatment-resistant patients, we conducted a study of the trajectories of the MADRS scores. We observed two distinct profiles of evolution of the mean MADRS scores (G1 and G2). Individuals in G1 exhibited lower MADRS scores than those in G2 throughout the observation period, indicating a more favorable response to treatment. However, neither G1 or G2 showed a significant correlation with diagnostic groups; baseline FAST score; final FAST score; absolute and relative variations of FAST scores; and individual FAST domain scores. Other covariables might possibly influence these findings and require further exploration in future studies.

Most patients in this study had some degree of global functional impairment at baseline. Poor functionality at the onset of treatment is a predictor of poor symptomatic and functional outcomes (Dunlop et al., 2011; McIntyre et al., 2017). This could explain why the patients in this study did not achieve a significant functional response and the absence of a robust correlation between symptomatic and functional improvement. Furthermore, the employment status of the individuals could have contributed to these findings. A *post hoc* analysis investigating the effect of vortioxetine on cognitive functioning and depressive symptoms in working adults with major depressive disorder demonstrated that patients with preserved work functionality at baseline had greater cognitive function improvement (McIntyre et al., 2017). In our study, moderate to severe functional impairment was observed in more than half of the subjects, and only few individuals reported that they were employed at baseline.

While we observed a weak to moderate positive correlation between the MADRS and FAST scores in the unipolar group, no correlations were found in the bipolar group. One of the possible contributing factors for this observation is resistance to treatment. Treatment resistance has been associated with worse symptomatic and functional outcomes in depression treatment trials (Sheehan et al., 2017), and contributes to increased costs for the healthcare and social welfare systems (e.g. disability pensions; (Taipale et al., 2020). A previous study from our group supports these findings (Lucchese et al., 2021), indicating that the greater the resistance to previous treatments, the worse the response to esketamine, with 65.7% of the sample having severe resistance to treatment ($MSM > 11$) and a longer length of the current depressive episode ($t > 2$ years). Interestingly, bipolar patients were generally more resistant to treatment than unipolar patients.

To the best of our knowledge, only a single study evaluating the effects of ketamine on functionality has been published. In this study, McIntyre et al. observed a correlation between symptomatic improvement and functional recovery up to 14 days (McIntyre et al., 2020). This study was different from the present study because of its larger sample size ($n = 207$), ketamine administration route, and the scale used to assess functionality (Sheehan Disability Scale, SDS). Importantly, the SDS is a self-applicable scale, which poses a strong possibility for expectation bias, and could raise questions on the accuracy of the reported data (Greer et al., 2010). In contrast, the FAST scale used in the present study is administered by a qualified examiner and is less influenced by the patient's mood.

This study has several limitations as it is a retrospective analysis without strict control of potential confounding variables. Furthermore, this study included a small sample size, with missing data. It will be important for future studies to address these limitations. Another important limitation is the short assessment time for functionality measurements, which may be insufficient to identify significant functional changes, and consequently, to establish robust correlations with symptomatic evolution. As stated in previous studies, functional remission is not always in tandem with symptomatic remission (Sheehan et al., 1996; Sheehan and Sheehan, 2008). Moreover, other studies have indicated that an improvement in depressive symptoms may occur before functional improvement (Hirschfeld et al., 2002; McKnight & Kashdan, 2009). Therefore, for a better temporal analysis of this variable, data collection must take place at multiple timepoints throughout a longer evaluation period following treatment in the acute phase (Guico-Pabia et al., 2012).

Early identification and treatment might be important to avoid severely poor functional outcomes in TRD patients. Once esketamine use for TRD becomes more widespread, larger samples for further evaluation can be obtained, with the intention to improve the care of patients with TRD, from both a symptomatic and functional perspective.

Acknowledgements.

We would like to acknowledge all patients who agreed to participate in this research and receive this novel medication, and all the professionals who, in some way, enabled

us to conduct this research within a public University in Brazil.

Declaration of conflict interests.

The authors declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: Dr. Tuena reports personal fees from Janssen and Lundbeck outside the submitted work; Dr. Sarin reports personal fees from Daiichi Sankyo Brasil, Lundbeck Brasil, Pfizer, and Janssen, and non-financial support from Takeda Brasil, Moksha8 Brasil, and Torrent Pharma, outside the submitted work; Dr. Muniz Magalhães reports non-financial support from Torrent Pharma and Hypera Pharma, outside the submitted work; Dr. Nakahira reports nonfinancial support from Eurofarma, Cristália, and Sanofi, outside the submitted work; Dr. Nakahira reports non-financial support from Eurofarma, Cristália, and Sanofi, outside the submitted work; Dr. Lacerda has received consulting fees from Janssen Pharmaceutical, Daiichi Sankyo Brasil, Cristalia Produtos Químicos e Farmacêuticos, Pfizer, Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica, Libbs Farmacêutica, and Sanofi-Aventis over the last 24 months and has received research fees from Janssen Pharmaceutical, Eli Lilly, H. Lundbeck A/S, Servier Laboratories, Hoffman-La Roche, and Forum Pharmaceuticals, not related to the submitted manuscript; Drs. Mello, Fava, Delfino, Surjan, Steiglich, Barbosa, Abdo, Puertas, Del Porto, and Luchesse have nothing to disclose.

8.2. Comprovante de Submissão do artigo “Assessing the relationship between symptomatic and functional changes in treatment-resistant depression (TRD) patients after repeated subcutaneous esketamine injections”

Journal of Psychopharmacology

Journal of
Psychopharmacology

Assessing the relationship between symptomatic and functional changes in individuals with treatment-resistant depression after repeated subcutaneous esketamine treatment.

Journal:	<i>Journal of Psychopharmacology</i>
Manuscript ID	JOP-2021-4737
Manuscript Type:	Short Report
Date Submitted by the Author:	04-May-2021
Complete List of Authors:	DE OLIVEIRA, MARCO AURELIO; Universidade Federal de São Paulo, Psiquiatria; Sarin, Luciana; Federal University of Sao Paulo Paulista Medical School, psychiatry Nakahira, Carolina; Federal University of Sao Paulo Paulista Medical School, psychiatry Del Sant, Lorena; Federal University of Sao Paulo Paulista Medical School, Psychiatry Magalhaes, Eduardo; Federal University of Sao Paulo Paulista Medical School, psychiatry Brito Puertas, Camila; Federal University of Sao Paulo Paulista Medical School, psychiatry Luccese, Ana Cedlia; Federal University of Sao Paulo Paulista Medical School, psychiatry Surjan, Juliana; Federal University of Sao Paulo Paulista Medical School, psychiatry Delfino, Rodrigo; Federal University of Sao Paulo Paulista Medical School, psychiatry Fava, Victor; Federal University of Sao Paulo Paulista Medical School, psychiatry Abdo, Guilherme; Universidade Federal de São Paulo, Psiquiatria Del Porto, José Alberto; Federal University of Sao Paulo Paulista Medical School, psychiatry Lacerda, Acioly; Federal University of São Paulo, Department of Psychiatry de Mello, Andrea; Universidade Federal de São Paulo, Psiquiatria
Please list at least 3 keywords which relate to your manuscript::	depression, treatment-resistant depression, esketamine, functional recovery, functionality
Abstract:	Background: Symptomatic recovery with esketamine in cases of treatment-resistant depression is well documented. However, little is known about its impact on functional improvement. We investigated the correlation between changes in depressive symptoms and functionality in patients treated with multiple doses of esketamine at the esketamine outpatient clinic of the Federal University of São Paulo. Methods: Data

<http://mc.manuscriptcentral.com/jop>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
--

	from 70 patients diagnosed with depression (unipolar and bipolar) were analyzed. The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Functioning Assessment Short Test (FAST) were used to assess symptomatic and functional variations at specific time points throughout the course of esketamine treatment, respectively. Results: Significant Pearson's correlations were observed between MADRS and FAST scores in individuals with unipolar depression, but not in those with bipolar depression. Following multiple imputations, reductions in the magnitude of these associations were observed. When the trajectory of the MADRS scores over the course of the treatment was evaluated, we identified two distinct groups with different response trajectories to esketamine. However, no correlation was found between these groups and the FAST scores. Limitations: The short period of data collection, small sample sizes, and amount of missing data could have contributed to the negative findings in our study. Conclusions: Overall, this is the first study analyzing functionality in patients undergoing subcutaneous esketamine treatment. Future randomized, controlled clinical trials are necessary to improve our understanding of the potential role of functionality as a predictor of outcomes in patients with treatment-resistant depression following esketamine therapy.

COLORED BY

8.3 Termo de submissão do Comitê de Ética.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE COM DOSES REPETIDAS DE DEXTROCETAMINA SUBCUTÂNEA - UM ESTUDO DE MUNDO REAL -

Pesquisador: LUCIANA MARIA SARIN

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 03242518.0.0000.5505

Instituição Proponente: Departamento de Psiquiatria

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.115.329

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n:1347/2018 (parecer final)

Trata-se de projeto que não envolve a obtenção de titulação acadêmica, em nome de LUCIANA MARIA SARIN. Orientador: Prof. Dr. Acioly Luiz Tavares de Lacerda. Projeto vinculado ao Departamento de Psiquiatria, Campus São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.

APRESENTAÇÃO: Estudos recentes demonstraram a melhora rápida e robusta após uma única dose sub-anestésica de cetamina na DRT. No entanto, esses estudos são limitados em termos de generalização para uma população mais ampla, devido a critérios de inclusão que restringem a participação de pacientes de maior gravidade (com sintomas psicóticos por exemplo), com comorbidades clínicas e psiquiátricas, em uso de determinadas medicações, etc. Há também uma lacuna de estudos que examinem os efeitos de doses crescentes e repetidas de cetamina como tratamento adjuvante em pacientes com DRT. Este estudo descreverá a eficácia de doses repetidas de dextrocetamina subcutânea em uma amostra naturalística de 70 pacientes com DRT, unipolar e bipolar, que participaram de um programa de depressão resistente ao tratamento em um importante serviço acadêmico de saúde mental.

-HIPÓTESE: Avaliar se a via subcutânea apresenta eficácia e segurança, no tratamento de depressões resistentes, unipolar e bipolar, com redução da complexidade do procedimento, uma vez que elimina a necessidade de recursos como bomba de infusão, anestesista, necessidade de

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA



Continuação do Parecer: 3.115.329

punção venosa e assim permite uma redução importante de custos com material de consumo e recursos humanos.

Objetivo da Pesquisa:

-OBJETIVO PRIMÁRIO: O objetivo principal deste projeto é investigar o impacto de doses repetidas de dextroetamina administrada por via subcutânea na melhora de pacientes com depressão, unipolar e bipolar, resistentes ao tratamento.

-OBJETIVO SECUNDÁRIO: I. Avaliação das taxas de remissão sintomatológica (definida como redução de 70% do escore total na MADRS ou de 10 pontos dos pacientes com DRT após o tratamento com 6 aplicações semanais de escetamina subcutânea). II. Avaliação das taxas de resposta (definida como redução de 50% do escore total na MADRS) ao final das 6 infusões. III. Avaliação de comportamentos suicidas antes, durante e após as seis infusões através da escala BSI. IV. Avaliação da anedonia antes e depois da infusão através da escala SHAPS. V. Comparação entre o grupo de respondedores e não respondedores em relação aos dados sócio-demográficos e das seguintes características clínicas: gravidade do episódio, subtipo depressivo, comorbidades psiquiátricas e clínicas, presença de sintomas de mania, estresse de vida precoce, características de personalidade, grau de refratariedade e tempo de início de doença. VI. Avaliação de exames laboratoriais: hemograma, perfil lipídico, função hepática, renal e tireoidiana, testosterona e FSH. Os exames serão realizados para identificação de comorbidades e avaliação de segurança após o tratamento. VII. Avaliação da segurança da escetamina subcutânea: presença de efeitos colaterais agudos clínicos (em particular efeitos cardiovasculares) e psicomiméticos durante o procedimento. VIII. Avaliação neuropsicológica: mensurar a presença de alterações cognitivas antes e após o tratamento com escetamina e na evolução.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara:

-RISCOS: Não há riscos para os pacientes uma vez que estudo será baseado na revisão de prontuários.

-BENEFÍCIOS: Atualmente ainda contamos com poucos conhecimentos para orientar a prática clínica em relação ao método ideal de administração de cetamina/dextroetamina na depressão resistente ao tratamento. Existem incertezas importantes sobre como os dados promissores de ensaios clínicos podem ser traduzidos para a prática clínica. Essa lacuna de conhecimento tem implicações em termos de eficácia e segurança.⁷⁹ Com este estudo, esperamos responder algumas perguntas ao dar o salto translacional, que vai das evidências dos ensaios clínicos sobre a eficácia de uma única dose de cetamina à administração de múltiplas doses no cenário de um

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA



Continuação do Parecer: 3.115.329

ambulatório do mundo real, com uma amostra abrangente de pacientes resistentes ao tratamento. Outro aspecto importante a ser determinado é titulação individualizada de dose, onde a dose ideal é empiricamente determinada para cada paciente, começando com uma dose baixa e aumentando a dose até a remissão. Estudos usando essa abordagem sugerem que a dose ótima pode diferir entre os indivíduos,^{53,54} mas esta estratégia não tem sido aplicada rotineiramente na prática clínica. O controle cuidadoso da dosagem, incluindo a concentração e a frequência das aplicações é uma informação crucial para a obtenção de resultados clinicamente úteis com a cetamina. A cetamina, através de seus efeitos antidepressivos rápidos, traz uma mudança de paradigma para o tratamento de pacientes com depressões graves e pacientes com risco de suicídio que não respondem ao tratamento dos antidepressivos e estabilizadores de humor convencionais e não podem aguardar as 4 a 8 semanas de início de resposta. Desta forma, pretendemos estabelecer o real papel da eficácia de doses repetidas da via subcutânea, em termos de benefício clínico significativo e segurança para os pacientes, uma estratégia de tratamento inovadora que é também economicamente viável e pode ser reproduzida futuramente na saúde pública.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TIPO DE ESTUDO: Estudo naturalístico, aberto, retrospectivo, realizado através do levantamento de prontuários no período de abril de 2017 a abril de 2019.

LOCAL: prontuários da Clínica de Cetamina do Programa de Doenças Afetivas (Prodaf) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

PARTICIPANTES: Serão incluídos aproximadamente prontuários de 150 pacientes, com diagnóstico de episódio depressivo maior (EDM), unipolar ou bipolar, segundo os critérios do DSM-V, utilizando/ através da versão brasileira da Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional 5.0. (MINI). Todos participantes eram resistentes ao tratamento, isto é, não responderam a pelo menos um tratamento (em monoterapia ou combinação) com antidepressivos e/ou estabilizadores de humor durante pelo menos 6 semanas, conforme avaliado pela Escala de Maudsley.

-Critério de Inclusão: Serão incluídos pacientes entre 18 e 75 anos, encaminhados para tratamento na Clínica de Cetamina da UNIFESP, com diagnóstico de episódio depressivo maior (EDM), unipolar ou bipolar, resistente ao tratamento. O diagnóstico atual de EDM, unipolar ou bipolar, foi confirmado pela MINIPlus 5.0 aplicada por avaliadores experientes previamente treinados. Para ser incluído no estudo o paciente tinha um escore mínimo de 25 pontos na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979).

-Critério de Exclusão: Serão excluídos os participantes que não fizeram o tratamento devido a: infarto agudo do miocárdio (IAM) nos últimos 6 meses, acidente vascular cerebral nos últimos 6

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA



Continuação do Parecer: 3.115.329

meses, arritmia cardíaca descompensada, hipertensão arterial descompensada, porfiria, alergia à cetamina, que eram portadores de esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo ou de transtorno psiquiátrico secundário a doença física e pacientes que se recusaram a assinar o termo de consentimento ou que não aceitaram participar de qualquer fase do estudo.

PROCEDIMENTOS: a partir de todos os dados dos prontuários será investigado o impacto de doses repetidas de dextrocetamina administrada por via subcutânea na melhora de pacientes com depressão, unipolar e bipolar, resistentes ao tratamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma apresentados adequadamente.

2- TCLE a ser aplicado aos participantes

3- Outros documentos importantes anexados na Plataforma Brasil:

a)- autorização da COEP n:434/2018 (Pasta: Declaração de Instituição e Infraestrutura - Submissão 1; Documento: CetaminaSC_CoEP_HSP_UNIFESP.pdf).

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas ao parecer nº 3.063.454. de 06 de Dezembro de 2018. Todas as correções foram feitas e acatadas. O pesquisador assume total responsabilidade ética e legal das informações referidas neste projeto de pesquisa. PROJETO APROVADO.

1- Favor esclarecer: o tratamento previsto com doses repetidas de dextrocetamina administrada por via subcutânea na melhora de pacientes com depressão, unipolar e bipolar, resistentes ao tratamento, faz parte do protocolo assistencial do paciente, sem relação direta com a pesquisa?

Resposta: SIM. A Clínica de Cetamina da UNIFESP é um trabalho pioneiro, de caráter assistencial e gratuito (a primeira e até aqui única do estado de São Paulo), que recebe pacientes tratados nos ambulatórios do departamento de psiquiatria, dos ambulatórios do Hospital São Paulo, do SUS e de todo o Brasil. Os pacientes recebem o tratamento e depois voltam ao serviço de origem.

2- A presente pesquisa será baseada unicamente na análise de dados de prontuário para verificar o impacto desse protocolo com dextrocetamina na melhora de pacientes (conforme foi informado)?

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA



Continuação do Parecer: 3.115.329

Resposta: SIM, mas na realidade o termo "prontuário" foi utilizado de forma incorreta, conforme descrito no "esclarecimento pendência 1".

Se sim, será necessário adequar o TCLE pois nele, estão descritos todos os procedimentos relacionados ao tratamento em si, levando o paciente a entender que o tipo de tratamento é a pesquisa e não simplesmente a análise dos prontuários. Informações sobre esquema posológico, riscos relacionados à escetamina, efeitos colaterais comuns, cuidados durante o tratamento, e declaração do paciente de que está de acordo em se submeter ao procedimento (tratamento com escetamina) de livre e espontânea vontade, não se aplicam a uma pesquisa que só irá analisar os resultados deste tratamento (a partir dos prontuários). Favor esclarecer e adequar o TCLE.

3 -Para uma pesquisa baseada em análise de prontuários, o TCLE deve informar os objetivos do estudo, informando que, por estar sendo submetido a um determinado tratamento assistencial, o paciente está sendo convidado a participar da pesquisa, uma vez que existe o interesse em se verificar os resultados deste tratamento; e informar que a participação consiste em permitir que os dados do prontuário sejam analisados. Além disto o TCLE deve conter todas as informações sobre os direitos do paciente (ver modelo de TCLE na página da CEP/UNIFESP, link: UNIFESP - Pesquisa - Comitê de Ética em Pesquisa – Projeto envolvendo seres humanos - Plataforma Brasil: "evite pendências", ou diretamente em http://www.cep.unifesp.br/cep/?page_id=477).

Resposta: De fato a expressão "prontuário" foi utilizada de forma incorreta, pois na realidade, os dados a serem analisados não se encontram em prontuários do Hospital São Paulo (HSP), uma vez que a Clínica de Cetamina da UNIFESP registra e armazena os dados de seus atendimentos diretamente no REDCap (Research Electronic Data Capture) hospedado no domínio da Escola Paulista de Medicina, uma ferramenta eletrônica de captura de dados. Nesta pesquisa serão coletados apenas os dados obtidos por ocasião do tratamento na clínica de cetamina, de forma anônima, como dados sócio-demográficos e clínicos, escores de depressão, mania e risco de suicídio, efeitos colaterais durante a infusão, entre outros. O prontuário ambulatorial do paciente é feito separadamente e não será acessado nessa pesquisa. O REDCap, local de armazenamento de dados do tratamento com cetamina, segue normas do HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act), uma norma de segurança para dados para saúde. Por isso os dados não serão levantados a partir de prontuários do HSP, do Programa de Doenças Afetivas (PRODAF) ou do CAISM-UNIFESP. Nesse sentido o TCLE apresentado ao paciente antes do início do tratamento com cetamina contempla a demanda das análises propostas pois contém a informação para o paciente que denota a autorização expressa do uso daqueles dados para pesquisa (vide TCLE pág. 4,

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA



Continuação do Parecer: 3.115.329

terceira linha: Autorizo o uso dos dados em caráter confidencial para pesquisa).

No item "metodologia proposta" foram corrigidas a primeira e segunda frases: "Estudo naturalístico, aberto, retrospectivo, realizado através do levantamento de dados, armazenados diretamente no REDCap (Research Electronic Data Capture), uma ferramenta eletrônica para captura de dados, hospedada no domínio da Escola Paulista de Medicina. Serão incluídos aproximadamente 70 pacientes, da Clínica de Cetamina do Programa de Doenças Afetivas (Prodaf) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) que foram tratados no período de abril 2017 a 2019, com diagnóstico de episódio depressivo maior (EDM), unipolar ou bipolar, segundo os critérios do DSM-V, utilizando/ através da versão brasileira da Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional 5.0. "

O item "detalhamento" também foi modificado: "Será realizado o levantamento dos dados armazenados diretamente no REDCap (Research Electronic Data Capture), uma ferramenta eletrônica para captura de dados, hospedada no domínio da Escola Paulista de Medicina, dos pacientes da Clínica de Cetamina PRODAF/UNIFESP que realizaram infusões de dextrocetamina no período de Abril de 2017 a abril de 2019. NÃO serão levantados prontuários do PRODAF, dos ambulatórios do Departamento de Psiquiatria, do CAISM-UNIFESP ou do Hospital São Paulo. "

O item "Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro" também foi modificado no tópico "Intervenções a serem analisadas" como: "análise de dados coletados no REDCap"

4- Adequar, no formulário de submissão da Plataforma Brasil, o campo "Riscos": Favor informar quais são os riscos mesmo que mínimos. Conforme orientação da CONEP, lembramos que deve ser sempre informado quais são os riscos, por mínimo que sejam. No que diz respeito a esta pesquisa, por exemplo, a possibilidade de quebra de sigilo das informações dos prontuários poderia se configurar como um risco para os participantes e instituições envolvidas.

Resposta: Conforme orientação deste CEP reformulamos o campo "Riscos", embora estes sejam mínimos, pois como detalhado acima, no "esclarecimento pendência 1", os dados serão obtidos através da plataforma Redcap que permite que estes sejam analisados em caráter anônimo.

Os riscos são mínimos, uma vez que a pesquisa é retrospectiva e não realiza nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas, psicológicas e sociais dos participantes do estudo, já que a coleta de dados será feita sem identificação do paciente e nada será invasivo à intimidade do indivíduo.

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.edu.br

Continuação do Parecer: 3.115.329

5- Esclarecer o número de análises 70 como aparece na apresentação do estudo ou 150 como aparece em métodos.

Resposta: Houve um erro de digitação, o correto é uma amostra total de 70 pacientes. Essa inconsistência foi devidamente corrigida nos novos documentos apresentados na plataforma Brasil, nos itens "metodologia proposta", "tamanho da amostra".

Todas as pendências foram adequadamente modificadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 1251036.pdf	19/12/2018 09:20:41		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	RESPOSTA_PARECER_CEP.docx	19/12/2018 09:17:24	LUCIANA MARIA SARIN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DEXTROCETAMINA_PROJETO.pdf	12/11/2018 07:44:00	LUCIANA MARIA SARIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tcle_ClinicaCetamina_SC.pdf	12/11/2018 06:56:58	LUCIANA MARIA SARIN	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO_SARINL.pdf	12/11/2018 06:44:57	LUCIANA MARIA SARIN	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CetaminaSC_CoEP_HSP_UNIFESP.pdf	09/11/2018 06:41:46	LUCIANA MARIA SARIN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.edu.br

Continuação do Parecer: 3.115.329

SAO PAULO, 17 de Janeiro de 2019

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55		
Bairro: VILA CLEMENTINO	CEP: 04.020-050	
UF: SP	Município: SAO PAULO	
Telefone: (11)5571-1062	Fax: (11)5539-7162	E-mail: cep@unifesp.edu.br

8.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA INFUSÃO DE ESCETAMINA PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO

Leia a informação a seguir com atenção e discuta com familiares ou amigos se você assim desejar. Esclareça qualquer dúvida que tenha com a equipe médica caso haja alguma informação que não lhe pareça clara. A sua assinatura neste termo de consentimento confirmará que você esclareceu todas as dúvidas acerca desse protocolo de tratamento com Escetamina injetável para Depressão.

A Depressão é uma doença recorrente que dispõe de diferentes tratamentos aprovados no Brasil pelo órgão regulatório competente, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Porém, uma parcela de até 1/3 dos pacientes com Depressão não melhora adequadamente com os referidos tratamentos (dados da literatura científica). A Escetamina utilizada por via subcutânea tem demonstrado eficácia em uma expressiva parcela dos casos de depressão resistente ao tratamento com antidepressivos convencionais. Deste modo, você escolheu o presente tratamento por não apresentar resposta ao tratamento com os antidepressivos então aprovados no Brasil.

Em diferentes estudos, a administração de Escetamina por via subcutânea tem proporcionado uma melhora rápida da sintomatologia depressiva. A Escetamina é um medicamento amplamente utilizado em emergências e centros cirúrgicos com fins de sedação cirúrgica. **A Escetamina, porém, não foi ainda aprovada pela ANVISA para tratar depressão.**

Nesse protocolo de tratamento serão realizadas infusões de Escetamina subcutânea 1 vez por semana durante 6 semanas consecutivas. Durante esse protocolo a medicação psiquiátrica prescrita pelo seu médico deverá ser mantida. A Escetamina atua de forma adjunta à sua medicação antidepressiva.

Alguns questionários serão aplicados por profissionais treinados e capacitados para avaliação do quadro clínico antes do início do tratamento (avaliação psiquiátrica e avaliação neuropsicológica presenciais) e após 24 e 72 horas pós cada infusão (via telefone). Após 1 semana do término do protocolo serão realizadas outra avaliação psiquiátrica e neuropsicológica.

Amostras de sangue serão coletadas antes do tratamento com Escetamina e após 1 semana do término do protocolo de tratamento. O objetivo da coleta de sangue é a dosagem de substâncias do seu organismo que possam estar correlacionadas com os sintomas depressivos e assim, no futuro possamos saber quem se beneficiará do tratamento, por exemplo.

Todos os dados colhidos são confidenciais e sua identidade será preservada.

A. Procedimentos

1. Você será acompanhado(a) por um membro da equipe durante o procedimento.

2. Será feita injeção subcutânea do medicamento na região abdominal ou na parte posterior do braço.
3. O nível de oxigênio sanguíneo será verificado por um monitor conectado no seu dedo.
4. Sob supervisão médica, será injetada uma dose de Escetamina de acordo com o seu peso, podendo esta dose a critério médico, ser fracionada.
5. A sua frequência cardíaca e pressão arterial serão monitorados, já que arritmias podem ocorrer raramente.
6. Após a infusão, você será monitorado(a) por um período de até 3 horas e será então liberado(a) quando preencher os critérios de segurança para retornar à sua casa. Você não poderá dirigir ou operar máquinas pelo resto do dia e deverá deixar a unidade acompanhado(a) de alguém da sua confiança.

B. Riscos/Desconfortos

Todo procedimento apresenta possíveis riscos e desconfortos. Os seguintes eventos foram relatados em bula da Escetamina.

1. Riscos e efeitos colaterais relacionados à Escetamina normalmente dependem da dose da Escetamina. A dose utilizada é bem menor do que a indicada para procedimento anestésico e será administrada pela via que tem demonstrado apresentar menos efeitos colaterais e maior segurança. Adotando estas medidas, os efeitos colaterais costumam ser leves e autolimitados. Não há relato de efeitos colaterais persistentes.

Efeitos colaterais comuns (maior que 1% e menor que 10%: entre 1 em 100 e 10 em 100)

- Sonhos vívidos e pesadelos
- Náusea e vômitos
- Aumento da produção de saliva
- Visão borrada
- Vertigem
- Experiência de 'estar fora do corpo' durante a infusão
- Aumento da frequência cardíaca durante a infusão (aproximadamente 20% da frequência cardíaca)
- Problemas na coordenação motora
- Aumento da pressão arterial

Os possíveis efeitos colaterais desaparecem espontaneamente ou, caso necessário, após uso de outros medicamentos como ansiolíticos e anti-hipertensivos.

Efeitos colaterais incomuns (mais que 0,1% e menos que 1%: entre 1 em 1.000 e 10 em 1.000)

- Movimentos involuntários nos braços, tensão muscular
- Visão dupla

- Manchas no corpo
- Dor no local de injeção
- Aumento da pressão ocular

Efeitos colaterais raros (mais de 0,01% e menos de 0,1%: entre 1 em 10.000 e 10 em 10.000)

- Reação alérgica
- Frequência cardíaca irregular ou diminuída
- Redução da pressão arterial
- Arritmia cardíaca

Outros riscos

- O uso de Escetamina não deve ser realizado sem supervisão médica e sem prescrição médica, em função também do seu potencial de abuso.
- Pessoas com história de abuso ou dependência de drogas podem desenvolver dependência à Escetamina.
- Mesmo com doses subanestésicas, algumas pessoas apresentam sonolência ou mesmo dormem durante o procedimento.
- O uso da Escetamina não deve ser realizado em mulheres grávidas devido à falta de dados de segurança que corroborem sua utilização nessa população.

C. Benefícios

Diferentes estudos têm demonstrado que a Escetamina reduz significativamente os sintomas da depressão, com duração variável deste efeito. Deste modo, é recomendável manter a medicação prescrita pelo seu médico.

D. Manejo de Riscos (Orientações)

Você deve relatar qualquer sintoma não usual à equipe. Pergunte à equipe médica se você tem qualquer dúvida a respeito das seguintes questões:

- Sua medicação
- Sua reação ao procedimento

Após a infusão, você não deve:

- Dirigir automóvel
- Ingerir bebidas alcoólicas
- Participar em atividades que requeiram concentração e habilidades motoras

- Sair desacompanhado

E. Mesmo tendo sido encaminhado(a) por profissional competente, você pode recusar o tratamento com Escetamina sem que isso afete o tratamento prescrito pelo seu médico. Em caso de recusa, favor comunicar assim que possível ao seu médico.

F. Para garantir a sua segurança, a equipe médica pode interromper o seu tratamento a qualquer momento, situação registrada em casos raros. Você também pode solicitar a interrupção do procedimento a qualquer momento.

G. Consentimento do paciente

Eu sei que a Escetamina é um medicamento aprovado pela ANVISA, mas não para o tratamento da depressão. Eu declaro que vou me submeter ao procedimento por minha livre e espontânea vontade e que posso pedir para interromper o protocolo de tratamento a qualquer momento. Eu sei também que a equipe médica pode interromper o tratamento caso isso seja necessário para preservar a minha própria segurança. Eu pude esclarecer com a equipe sobre todas as minhas dúvidas e eles responderam todos os questionamentos de forma satisfatória.

Autorizo o uso dos dados em caráter confidencial para pesquisa.

- A minha assinatura atesta que eu li toda a informação acima.
- Eu entendi as condições e procedimentos relacionados ao tratamento

Data _____

Nome do paciente _____

Assinatura do paciente _____

Carimbo e assinatura do médico _____

8.5 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

MADRS

1) Tristeza relatada: Relatos de humor deprimido, independente de isto estar ou não refletido na aparência do paciente. Inclui melancolia, desânimo, pessimismo e ausência de esperança. Avaliar de acordo com a intensidade, duração e o grau em que o humor é influenciado por eventos.

- Na semana passada, você se sentiu triste ou infeliz?

- Chegou a ficar deprimido? Se sim: Você pode descrever como tem sido isto? Se não sabe: Quanto isto foi ruim?

- Se deprimido: A sensação chegou a melhorar com o acontecimento de algum evento positivo? Quanto o seu humor melhorou? O sentimento desapareceu por completo em algum momento? Com que frequência o seu humor melhorou esta semana? O que o fez se sentir melhor?

- Com que frequência você se sentiu deprimido na semana passada? Se não sabe: Quantos dias da semana você se sentiu assim? Quanto tempo de cada dia?

- Na semana passada como você se sentiu em relação ao futuro? Tem se sentido desanimado ou pessimista? Sobre o que você tem pensado? Quanto você tem se sentido desanimado ou pessimista? Com que frequências você tem se sentido assim? Quanto tempo por dia?

0. Tristeza ocasional de acordo com as circunstâncias

1.

2. Triste, mas se alegra com facilidade

3.

4. Sentimento predominantes de tristeza ou melancolia. Humor ainda é influenciado pelas circunstâncias externas

5.

6. Tristeza ou melancolia permanente e invariável

2) Tristeza aparente: Aparência de desânimo, tristeza, pessimismo refletidas na fala, expressão facial e postura.

- Na semana passada, você acha que pareceu triste ou deprimido para as outras pessoas? Alguém lhe disse que você parecia triste ou desanimado?

- E ao se olhar no espelho? Você acha que parecia desanimado ou deprimido?

- Se sim: Quanto triste ou deprimido você acha que parecia? Durante a semana passada quanto tempo você acha que pareceu triste ou deprimido?

- Foi difícil para você sorrir ou rir na semana passada?

0. Nenhuma tristeza

1.

2. Parece desanimado, mas se anima sem dificuldade

3.

4. Parece triste e desanimado a maior parte do tempo

5.

6. Aparenta muito infeliz o tempo todo, extremamente desanimado

3) Tensão interior: Sentimentos de desconforto indefinido, nervosismo, conflitos internos, tensão mental com tendência a evoluir para medo, angústia ou pânico. Classificar conforme intensidade, frequência, duração e necessidade de ser tranquilizado.

- Você se sentiu tenso na semana passada? Sentiu-se nervoso ou ansioso? Se sim: Você pode descrever como tem sido isto? Quanto ruim tem sido isto?
- E sobre sentir medo de que algo ruim possa acontecer?
- Durante a semana passada que proporção do tempo você se sentiu ansioso ou tenso?
- Você entrou em pânico na semana passada? Se sim: Pode descrever essa situação? Com que frequência você sentiu assim?
- Se respondeu sim para qualquer sintoma de tensão: Quanto tem sido difícil controlar esses sentimentos? O que tem sido preciso para acalmá-lo? Alguma coisa o fez sentir-se mais calmo?

0. Plácido. Sente apenas tensão fugaz

1.

2. Sentimento ocasional de nervosismo ou desconforto indefinido

3.

4. Sentimento contínuo de tensão interior ou pânico intermitente que o paciente só consegue controlar com alguma dificuldade

5.

6. Medo ou angústia constante. Pânico opressivo

4) Sono prejudicado: Duração ou profundidade do sono reduzidas em relação ao padrão normal do paciente quando está bem.

- Como foi seu sono na semana passada? Quantas horas você tem dormido em comparação com o usual?
- Você tem apresentado problemas para adormecer? Quanto tempo você demorou para adormecer na semana passada? Quantas noites?
- Você tem conseguido dormir durante toda noite? Algumas vezes você tem acordado no meio da noite? Quanto tempo você leva para pegar no sono novamente? Quantas noites?
- Houve algumas manhãs nesta última semana em que você acordou mais cedo do que o seu habitual?

0. Sono habitual

1.

2. Leve dificuldade em pegar no sono ou sono levemente reduzido, mais leve ou perturbado

3.

4. Sono reduzido ou interrompido por menos 2 horas

5.

6. Menos de 2 ou 3 horas de sono

5) Redução do apetite: Perda do apetite comparada ao estado normal do paciente. Classificar por perda da vontade de se alimentar ou necessidade de fazer esforço para se alimentar.

- Como estava o seu apetite na semana passada em relação ao habitual?
- Se não está reduzido: Você tem tido menos interesse em comida? Quanto menos?
- O sabor da comida tem sido tão bom como de costume? Se menos: quanto menos? Ela tem algum sabor?
- Você precisou se esforçar a comer ou alguém precisou insistir para que você comesse?

0. Apetite normal ou aumentado

1.

2. Apetite levemente reduzido

3.

4. Sem apetite. A comida não tem mais sabor

5.

6. Alimenta-se apenas quando é persuadido.

6) Dificuldade de concentração: Desde dificuldade em organizar os pensamentos até falta de concentração incapacitante. Classificar conforme intensidade, frequência e grau de incapacidade produzida.

- Na semana passada você teve dificuldade para se concentrar ou organizar os seus pensamentos? Se sim: Você pode me dar alguns exemplos? Você conseguiu se concentrar na leitura de um livro ou jornal? Você precisa ler a mesma coisa várias vezes? Você consegue acompanhar um filme ou a televisão?

- Com que frequência isto aconteceu na semana passada? Isto lhe causou algum problema?

- Você tem dificuldade em manter ou acompanhar uma conversa? Se sim: Quanto isto foi ruim? Com que frequência isto aconteceu na semana passada?

0. Sem dificuldade de concentração

1.

2. Dificuldades ocasionais para organizar os pensamentos

3.

4. Dificuldades para se concentrar e manter um pensamento com consequente redução da capacidade de ler ou conversar

5.

6. Incapaz de ler ou conversar sem grande dificuldade

7) Lassidão: Dificuldade para iniciar ou lentidão para iniciar e realizar atividades rotineiras.

- Você teve alguma dificuldade para começar atividades na semana passada? Se sim: Quais atividades? Quanto isso foi ruim?

- Você teve dificuldade para começar atividades simples do dia a dia (como se vestir, escovar os dentes, tomar banho)?

- Você se sente bem depois de começar as atividades? Você precisa se esforçar para concluir as atividades?

- Há alguma coisa que você precisaria ter feito e que não conseguiu fazer? Você precisou de ajuda para realizar suas atividades? Se sim: Quais atividades? Com que frequência?

- Você executou suas atividades rotineiras mais lentamente do que o usual? Se sim: O quê por exemplo? Quanto isto foi ruim?

0. Pouquíssima dificuldade em iniciar atividades. Sem lentidão

1.

2. Dificuldade em iniciar atividades

3.

4. Dificuldade em iniciar atividades rotineiras simples, que são realizadas às custas de esforço

5.

6. Lassidão total. Incapaz de fazer qualquer atividade sem ajuda

8) Incapacidade de sentir: Experiência subjetiva de interesse reduzido no que está ao seu redor ou nas atividades que normalmente eram prazerosas. A capacidade de reagir com a emoção adequada às circunstâncias ou pessoas está reduzida.

- Você tem estado menos interessado nas coisas que o cercam ou nas atividades de que costumava gostar? Se sim: Quais atividades? O quanto você está menos interessado nessas coisas?

- Quais as coisas que lhe deram prazer essa semana? O quanto você as apreciou?

- Houve alguma alteração na sua capacidade de sentir emoções? Você sente coisas como raiva, tristeza, prazer menos intensamente do que costumava sentir? Se sim: Pode me falar mais sobre isso? Se não sabe: Você consegue sentir alguma emoção?

- Seus sentimentos em relação à família e aos amigos mudaram de alguma forma? Se sim: Você tem menos sentimentos em relação a eles do que costumava ter?

0. Interesse normal no que está ao redor e nas pessoas

1.

2. Capacidade reduzida de encontrar prazer nos interesses usuais

3.

4. Perda de interesse no que está ao seu redor. Perda de sentimentos em relação aos amigos e conhecidos

5.

6. Sentimento de paralisia emocional com incapacidade de sentir raiva, tristeza ou prazer, e uma completa ou até mesmo dolorosa incapacidade de ter sentimentos em relação a familiares ou amigos próximos

9) Pensamentos pessimistas: Pensamentos de culpa, inferioridade, autorreprovação, pecado, remorso e ruína.

- Durante a semana passada, você de alguma maneira se criticou ou teve a sensação de ser um fracasso? Você se culpou por coisas que fez ou que deixou de fazer? Se sim: Sobre o que tem pensado? Com que frequência tem sentido assim?

- Na semana passada você se sentiu culpado de alguma coisa? E quanto a se sentir como se tivesse feito algo ruim ou pecaminoso? Se sim: Sobre o que tem pensado? Com que frequência tem se sentido assim?

0. Sem pensamentos pessimistas

1.

2. Ideias inconstantes de fracasso, autorreprovação ou autodepreciação

3.

4. Autoacusações persistentes ou ideias fixas, embora racionais, de culpa ou pecado. Cada vez mais pessimista em relação ao futuro.

5.

6. Delírios de ruína, remorso ou pecado imperdoável. Autoacusações absurdas e inabaláveis.

10) Pensamentos suicidas: Sentimento de que a vida não vale a pena, que a morte natural seria bem-vinda, pensamentos ou planos para suicídio. O fato de já ter tentado suicídio não deve influenciar na classificação desse item.

- Na semana passada você sentiu como se não valesse a pena viver? Se não: E sentimentos de estar cansado da vida? Se sim: Fale-me mais sobre isto. Com que frequência você tem se sentido assim?

- Esta semana você sentiu que era melhor estar morto? Se sim: Fale-me mais sobre isto. Com que frequência você tem se sentido assim?

- Na semana passada você pensou em se ferir ou se matar? Se sim: O que você pensou em relação isto? Com que frequência você teve esses pensamentos? Quanto tempo eles duraram? Você chegou a fazer planos? Se sim: Que planos são estes? Você fez algum preparativo para executar esses planos? Você falou com alguém sobre isto?

0. Aprecia a vida ou a aceita como ela é.

1.

2. Cansado da vida. Com pensamentos passageiros de suicídio.

3.

4. Sente que estaria melhor morto. Pensamentos suicidas são comuns e o suicídio é considerado possível, mas não tem intenção ou planos.

5.

6. Planos explícitos para suicídio quando houver uma oportunidade. Preparação ativa para o suicídio.

8.6 Functioning Assessment Short Test (FAST)

Autonomia

1) Ser responsável pelas tarefas de casa

Pergunte sobre a possibilidade de manter os cuidados básicos de uma casa, como lavar louça ou roupas, cozinhar, trocar lâmpadas. Muitas vezes, o paciente não faz porque outra pessoa faz por ele. Pergunte se, hipoteticamente, ele seria capaz de fazer caso precisasse.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

2) Morar sozinho

Pergunte se o paciente seria capaz de morar sozinho, sem ajuda de outra pessoa. Se o paciente morar com outras pessoas, pergunte se ele se sente com autonomia suficiente para morar sozinho.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

3) Fazer as compras de casa

Pergunte sobre fazer compras no mercado ou padaria. É importante saber se o paciente se sente capaz de organizar uma lista de produtos e administrar o dinheiro sem precisar de ajuda de outras pessoas.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

4) Cuidar de si mesmo (aspectos físicos, higiene)

Pergunte sobre dificuldades em tomar banho, pentear-se, vestir-se, sem ajuda dos outros.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

Trabalho

Pacientes que estão em licença ou aposentados por invalidez devem receber escore 3 em todos os itens. Estudantes devem ser avaliados se conseguem dar conta de suas responsabilidades acadêmicas. Donas-de-casa devem ser consideradas como trabalhadores ativos, se esta era sua situação prévia ao episódio psiquiátrico e avaliadas de acordo com suas responsabilidades.

5) Realizar um trabalho remunerado

Pergunte ao paciente se ele está trabalhando e o tipo de trabalho que faz. Qualquer tipo de trabalho (formal ou informal) deve ser considerado aqui, desde que o paciente desenvolva atividade de acordo com seu nível de escolaridade. Avalie também se sua remuneração seria suficiente para cobrir seus gastos.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

6) Terminar as tarefas tão rápido quanto era necessário

Pergunte sobre a velocidade com a qual o paciente é capaz de fazer suas tarefas. É importante avaliar se a velocidade é a mesma ou se é mais lento que pessoas na mesma posição que ele. A chave é avaliar se a doença afeta sua performance no trabalho em termos de velocidade. (Estudantes e donas-de-casa devem ser avaliadas no seu contexto).

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

7) Obter o rendimento previsto no trabalho

Pergunte sobre a performance do paciente nas tarefas de seu trabalho. Ele tem a capacidade de iniciar e terminar suas tarefas? (Estudantes e dona-de-casa devem ser avaliadas de acordo com suas responsabilidades).

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

8) Trabalhar de acordo com seu nível de escolaridade

Pergunte sobre o nível de escolaridade do paciente. É importante avaliar se o paciente trabalha de acordo com seu nível educacional. Se houver discrepância é sinal de prejuízo. (Para pacientes aposentados, pergunte sobre o último período no trabalho. Estudantes e donas-de-casa devem receber escore 0).

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

9) Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa

Pergunte ao paciente se ele ganha de acordo com seu cargo e se colegas, na mesma posição, ganham mais do que ele. (Aposentados devem responder de acordo com o último período trabalhado. Estudantes e donas-de-casa devem ser avaliadas pelo entrevistador, independente do item 7).

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

Cognição

10) Concentrar-se em uma leitura, um filme

Pergunte se o paciente é capaz de se concentrar na leitura de um livro, assistir a um filme ou novela e se é capaz de se lembrar e comentar sobre o que leu ou viu. Se ele não faz estas atividades, tente avaliar a capacidade de se concentrar em uma tarefa intelectual.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

11) Fazer cálculos mentais

Pergunte sobre dificuldades para fazer cálculos simples, como calcular troco na padaria. É importante avaliar a capacidade de fazer cálculos de soma e subtração e se houve prejuízo nesta capacidade em decorrência da doença atual.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

12) Resolver adequadamente os problemas

Pergunte como o paciente lida com problemas diários e simples. Pergunte, por exemplo se ele saberia lidar com procedimentos administrativos caso tivesse sua carteira roubada, se perdesse um ônibus ou precisasse procurar assistência médica.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

13) Lembrar o nome de pessoas novas

Pergunte se o paciente é capaz de memorizar nomes de pessoas que acabou de conhecer ou uma lista produtos que precisa comprar no mercado ou números de telefone.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

14) Aprender uma nova informação

Pergunte sobre a capacidade de aprender coisas novas, como uma nova tarefa no trabalho, um novo caminho, uma nova receita ou como operar aparelhos eletrônicos novos. Se o paciente não estiver interessado em aprender coisas novas, tente levantar se tem tido problemas para entender informações novas.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

Finanças

15) Administrar seu próprio dinheiro

Pergunte se o paciente tem independência econômica e se ele é capaz de administrar seu dinheiro durante o mês e é capaz de ter gastos de acordo com seus ganhos.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

16) Fazer compras equilibradas

Pergunte se o paciente é capaz de fazer comprar de acordo com seu orçamento, sem gastos excessivos.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

Relações interpessoais

17) Manter uma amizade

Pergunte se tem amigos e é capaz de manter estas amizades. É importante avaliar se as relações não estão restritas a família.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

18) Participar de atividades sociais

Pergunte se participa de encontros sociais: aniversários, casamentos, churrascos.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

19) Dar-se bem com pessoas a sua volta

Pergunte se tem boa convivência com pessoas de fora de sua família, por exemplo, vizinhos e colegas.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

20) Convivência familiar

Pergunte sobre relações familiares em geral. Se houver problemas com algum membro de sua família o escore deve ser, pelo menos 1.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

21) Relações sexuais satisfatórias

Pergunte se mantém relações sexuais satisfatórias. É mais importante avaliar o nível de satisfação do que a frequência. Se o paciente não tem vida sexual e está satisfeito com esta condição, deve receber escore 0.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

22) Capaz de defender os próprios interesses

Pergunte se é capaz de articular e expressar suas opiniões e ideias ou defender seus interesses, bem como se consegue falar “não” quando necessário.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

Lazer

23) Praticar esportes ou exercícios

Pergunte se tem problemas com atividades diárias como caminhar. Muitas vezes o paciente pode caminhar 15 minutos para pegar ônibus diariamente por exemplo. Este item também deve considerar se ele faz atividade física durante o trabalho (pedreiro, pintor, faxineira). Este item deve ser considerado de acordo com o nível de atividade física regular.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa

24) Ter atividades de lazer

Pergunte sobre hobbies, como visitar amigos, jogar cartas ou outros jogos, ir ao cinema, leitura, etc. Pergunte se é capaz de aproveitar estas atividades.

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Dificuldade intensa