

A eficácia do milnaciprano em pacientes ambulatoriais com transtorno depressivo maior não respondedores ao tratamento com ISRSs: um estudo aberto de 12 semanas

Efficacy of milnacipran in outpatients experiencing major depression non respondent to SSRIs: a 12-week open study

MARCELO P. FLECK¹, RICARDO MORENO², ARTHUR G. ANDRADE³, CÁSSIO M. C. BOTTINO⁴, FLORENCE KERR-CORRÊA⁵

¹ Professor-associado. Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

² Coordenador-geral do Grupo de Doenças Afetivas (Gruda) do Instituto e Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

³ Professor de Psiquiatria da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) e professor-assistente do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

⁴ Coordenador do Projeto Terceira Idade (Proter) do Instituto e Departamento de Psiquiatria do HC-FMUSP.

⁵ Professora de Psiquiatria da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

Recebido: 4/5/2009 – Aceito: 14/12/2009

Resumo

Contexto: O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia do milnaciprano em pacientes ambulatoriais com depressão maior grave que não respondem em tempo e em dosagem adequados à terapia com ISRSs. **Métodos:** Um estudo aberto multicêntrico com a duração de 12 semanas foi elaborado para avaliar a eficácia do milnaciprano após falha em um experimento com ISRS. Remissão completa (HAMD-17 < 8) foi o desfecho principal. Os desfechos secundários foram resposta (HAM > 50%), CGI e avaliação da qualidade de vida (WHOQOL-Bref). **Resultados:** O escore HAMD-17 médio da amostra foi de 27 (7,2). As taxas de remissão com o milnaciprano foram de 17,5%, e as de resposta, 61,3%. Na linha de base, 70,9% dos pacientes foram classificados como gravemente sintomáticos. Ao final do tratamento, 48,1% dos pacientes foram classificados como normais assintomáticos ou sintomáticos limitrofes e 20,2% eram moderadamente sintomáticos. Além disso, os quatro domínios do WHOQOL-Bref, um instrumento genérico de mensuração de qualidade de vida, apresentou diferenças clínicas e estatísticas: **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o milnaciprano é uma possível opção para pacientes que não respondem a ISRSs. Uma vez que não há evidências na literatura de um antidepressivo que seja a melhor opção quando um ISRS falha, o uso do milnaciprano deveria ser considerado em casos de pacientes com depressão severa.

Fleck MP, et al. / Rev Psiq Clín. 2010;37(6):241-5

Palavras-chave: Minalciprano, remissão, depressão maior, qualidade de vida.

Abstract

Background: The objective of this study is to evaluate the efficacy of milnacipran in outpatients experiencing severe MDD non-respondent to adequate time and dosing of SSRI therapy. **Methods:** A 12 week multi-centric study open study was designed to evaluate the efficacy of milnacipran after a SSRI trial failure. Complete remission (HAMD-17 < 8) was the principal outcome. Secondary outcomes were response (HAM > 50%), CGI and quality of life measure (WHOQOL-Bref). **Results:** The mean HAMD-17 score of the sample was 27 (7.2). The remission rates for minalcipran were 17.5% and response 61.3%. At baseline, 70.9% of the patients were markedly or severely ill. At treatment end, 48.1% of the patients were normal asymptomatic or borderline and 20.2% were mildly ill. Also, the four domains of WHOQOL-Bref, a generic instrument of Quality of Life, presented statistical and clinical differences. **Discussion:** Our findings suggest that milnacipran is a possible option to be used in patients that were non-respondents to SSRIs. Since there is no evidence in literature that one single antidepressant is the best second step when an SSRI fail, milnacipran should be considered in the case of severe depressed patients.

Fleck MP, et al. / Rev Psiq Clín. 2010;37(6):241-5

Keywords: Minalcipran, remission, maor depression, quality of life.

Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição debilitante associada a funcionamento social prejudicado, baixa produtividade, baixa qualidade de vida e altos custos de cuidados de saúde¹. A persistência dos sintomas está relacionada ao aumento das taxas de recaídas, curso crônico incapacitante e risco de suicídio.

Há evidências consistentes na literatura de que a remissão completa (em oposição à resposta) deve ser tida como o objetivo final de qualquer tratamento antidepressivo². Uma vez que não há tratamento antidepressivo que seja eficiente em todos os pacientes com TDM, estudos subsequentes com outros antidepressivos são necessários³, bem como outras formas de tratamentos antidepressivos têm sido utilizadas amiúde⁴⁻⁶.

Por diversos motivos (por exemplo, baixa toxicidade, alta tolerância e estratégias de mercado), inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) são comumente o primeiro passo em trata-

mentos antidepressivos. Muitos pacientes, todavia, não respondem satisfatoriamente aos ISRSs. Para a maioria dos antidepressivos em avaliação de eficácia de oito semanas, as taxas de remissão vão de 25% a 40%, e as taxas de resposta, de 50% a 55%³. Para o citalopram, as taxas de remissão como primeiro passo foram de 28% a 33%, e as taxas de resposta, 47%⁷.

Apesar de a literatura fornecer evidências insuficientes que indiquem claramente a melhor alternativa para a etapa seguinte, há valor heurístico para um clínico ter algoritmos, ou, pelo menos, base lógica para guiar a introdução de um segundo antidepressivo após uma primeira falha⁸. Uma boa opção seria testar uma ação antidepressiva dupla (serotoninérgica e noradrenérgica). Há pelo menos duas razões pelas quais clínicos cogitam uma ação antidepressiva dupla após uma falha com ISRS. A primeira é baseada na ideia de que um antidepressivo que tem maior espectro de ação (por exemplo, que simultaneamente melhora os sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos) seria mais efetivo que um sistema “único” de ação⁹⁻¹³

DUAG. A segunda razão é que, após falha com um antidepressivo, é geralmente recomendado trocá-lo por um medicamento com um mecanismo de ação diferente¹⁴.

O milnaciprano, de maneira similar à clomipramina, à venlafaxina e à duloxetine, melhora, simultaneamente, as neurotransmissões serotoninérgica e noradrenérgica. Há alguns ensaios clínicos duplo-cegos e randomizados que comparam o milnaciprano com um ISRS para o tratamento do TDM. A maioria deles não apresenta diferença na eficácia¹⁵⁻¹⁸. Um estudo mostra um ISRS (fluoxetina) tendo mais eficácia que o milnaciprano¹⁹, enquanto outro apresenta o oposto¹¹. Uma metanálise recente²⁰ conclui que o milnaciprano e os ISRSs não se diferenciam em termos de eficácia global no tratamento de TDM.

Não há estudos na literatura avaliando a eficácia do milnaciprano após uma falha de uma tentativa com ISRS em pacientes com TDM. O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia do milnaciprano – um inibidor balanceado de recaptção de noradrenalina e serotonina (NaSRI) – em pacientes ambulatoriais sofrendo de TDM severa que não respondem a tempo e dosagem adequados da terapia com ISRSs.

Métodos

Amostra

Pacientes de quatro centros universitários envolvidos com pesquisa de transtornos de humor no Brasil (Botucatu, Porto Alegre e 2 na cidade de São Paulo) foram recrutados por meio de mídia impressa e demanda clínica espontânea. Os critérios de inclusão eram: 1) idade entre 18 e 60 anos em quatro dos cinco centros; 2) critérios da DSM-IV-TR para depressão maior utilizando o *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI); 3) antecedente de ausência de resposta a um tratamento com ISRS potencialmente efetivo (pelo menos 20 mg/dia de fluoxetina ou paroxetina, e pelo menos 100 mg de sertralina, durante pelo menos seis semanas) na fase de acompanhamento anterior à inclusão.

Os pacientes foram excluídos de acordo com os seguintes critérios: 1) paciente com alto risco de suicídio, isto é, pontuação > 2 na HAM-D, item 3; 2) paciente apresentando um dos seguintes diagnósticos primários de eixo 1 no DSM-IV I (por meio de exame clínico realizado pelo investigador): transtornos psicóticos, abuso ou adição a álcool e/ou drogas, epilepsia, transtorno afetivo bipolar, demência, ou transtorno obsessivo-compulsivo iniciado antes da ocorrência do episódio depressivo; 3) doença sistêmica grave subjacente ou em curso que pudesse interferir no estudo; 4) uso corrente de inibidores e indutores de enzimas metabólicas do sistema microssomial do citocromo P450.

Instrumentos

A eficácia primária foi medida com o uso dos 17 itens da Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão (HAM-D 17)²¹. A Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão é uma escala de 17 itens que avalia humor, sintomas vegetativos e cognitivos da depressão e sintomas de ansiedade. Ela foi originalmente elaborada para ser ministrada por um clínico treinado e é a escala de classificação mais utilizada em experimentos clínicos.

A eficácia secundária foi medida utilizando 1) Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida Abreviado da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-Bref). Esse instrumento consiste em 26 itens extraídos da versão maior, a WHOQOL-100, uma avaliação multilíngue de qualidade de vida desenvolvida simultaneamente em quinze centros internacionais²²; os 26 itens do WHOQOL-Bref subdividem-se em quatro áreas (física, psicológica, de relações sociais e de meio ambiente) e são utilizados usando escalas individualizadas de cinco pontos 2) Impressão Clínica Global (ICG). A ICG consiste em duas escalas globais (itens) elaboradas para medir a gravidade e a melhoria global²³. A gravidade da doença é preenchida pelo investigador no início do tratamento, tendo por base uma escala de 0 a 7. O 0 corresponde a não avaliado, e o 7, a paciente extremamente doente. A Melhoria Global é a melhoria do todo, medida numa escala de 0 a 7, que vai de não avaliado (0) a muito pior (7).

Todos os clínicos foram treinados e tiveram experiência clínica com os instrumentos utilizados neste estudo (HAM-D 17 e ICG). O WHOQOL-Bref foi autopreenchido.

Tamanho da amostra

O cálculo amostral foi baseado na variável de eficácia primária (HAM-D 17). São necessários 65 pacientes para alcançar um intervalo de confiança (IC) exato, com 90% de confiança para 30% de remissões, igual a [20,7%, 40,7%]. Considerando 20% de abandono, foi planejada a inclusão de 82 pacientes.

Análise estatística

A variável primária de eficácia foi a proporção de pacientes em remissão ao final do tratamento de 12 semanas. As variáveis secundárias de eficácia foram: mudança da HAM-D a partir da medida de base; ICG e escore do domínio global e por domínios do WHOQOL-Bref durante as 12 semanas do período de tratamento.

Resposta foi definida como uma redução do escore da medida de base na HAM-D 17 > 50% e *remissão*, como um escore na HAM-D 17 < 8 por ao menos 3 semanas. *Melhora* foi estimada pela CGI e WHOQOL-Bref ao longo das oito visitas. HAM-D 17 e mudanças nos domínios do WHOQOL-Bref em relação à avaliação da medida de base ao longo das visitas foram analisadas por um modelo linear para medidas repetidas, incluindo a visita como um efeito fixo e o centro como uma covariável. Sucesso ao longo das visitas foi analisado com um modelo logístico para medidas repetidas, incluindo o centro como covariável e a visita como efeito fixo.

Intention-to-treat (ITT) e *Last Observation Carried Forward* (LOCF) foram utilizadas na análise. A amostra ITT incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose da droga do estudo e teve, pelo menos, uma avaliação de eficácia ao longo do tratamento.

Ajuste da medicação

A dose inicial de milnaciprano (primeira semana) foi de 25 mg duas vezes ao dia. Na segunda semana, foi aumentada para 50 mg duas vezes ao dia. Aumentos de até 200 mg por dia foram feitos a critério do investigador depois de um período de quatro semanas de tratamento com o medicamento em estudo sem melhoria satisfatória dos sintomas.

Número de visitas e período de acompanhamento

Os pacientes foram acompanhados durante 84 dias (12 semanas) durante nove visitas. A primeira visita foi de triagem. Da medida de base (visita 2) até a visita 4 foram feitas visitas em um esquema semanal. Da visita 4 à visita 9, foi utilizado um intervalo de duas semanas.

Procedimentos éticos

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de todos os quatro centros antes do início do estudo. Os locais de estudo obtiveram de cada paciente um consentimento escrito antes dos procedimentos específicos do estudo, na visita de triagem.

Resultados

Oitenta e dois pacientes não respondentes a tratamento prévio com ISRSs (fluoxetina, paroxetina ou setralina), que se adequavam aos critérios da DSM-IV para TDM, de acordo com o MINI, episódios classificados desde moderados a graves (HAM-D 17 \geq 17), foram incluídos e tratados com milnaciprano durante 12 semanas. Dois pacientes não foram aceitos para ITT por não terem ingerido nenhuma medicação e decidiram não participar do estudo. Assim, 80 pacientes compõem a amostra ITT (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição da amostra (n = 80)

Gênero	
Feminino	64 (80%)
Masculino	16 (20%)
Idade (anos)	
Média (DP*)	41 (10,0)
Mediana	43
Varição	21-57 anos
Etnicidade	
Caucasiano	61 (76,3%)
Afro-brasileiros	8 (10%)
Brasileiros-orientais	2 (2,5%)
Outros	9 (11,2%)
História familiar de transtorno psiquiátrico	
Sim	67 (83,7%)
Não	13 (16,3%)
Episódio prévio de depressão maior	
Sim	63 (78,8%)
Não	17 (21,2%)
Tentativas prévias de suicídio	
Sim	14 (17,5%)
Não	66 (82,5%)
Escore da HAM-D de base	
Média (EP**)	27,0 (7,2)
Mediana	27,6
Varição	17-51

* Desvio-padrão; ** Erro-padrão.

Setenta por cento (70%, N = 56) da população pertencente à amostra ITT completou o estudo, por exemplo, compareceu à visita 9. As razões pelas quais alguns pacientes não completaram o estudo foram não terem aderido ao tratamento (N = 9), ingestão de medicamentos proibidos (N = 5) e não terem completado os 14 dias do *wash-out* (N = 10).

Na linha de base, o escore HAM-D médio foi $27,6 \pm 7,2$ com mediana = 27,0 e, após 12 semanas de tratamento, na visita 9, era $12,8 \pm 8,9$ com mediana = 10,5 (Figura 1). Há um significativo efeito visita ($p < 0,0001$). Após uma semana de tratamento, é observada uma significativa redução de $6,2 \pm 0,68$ pontos no escore HAM-D da média dos mínimos quadrados (LSMean). Na visita 6, a redução estimada do LMean foi de $12,3 \pm 1,01$ ($p < 0,0001$) e depois de 12

semanas de tratamento, visita 9, a redução do LMean foi de $15,6 \pm 1,07$ pontos. A partir da visita 3 (uma semana de tratamento), o HAM-D sofreu redução significativa. Da visita 3 à visita 4, a redução foi de $4,3 \pm 0,66$ ($p < 0,0001$). Depois disso, uma redução significativa é detectada da visita 7 à visita 8.

Catorze pacientes (17,5% [10,9%; 26,0%]) alcançaram a remissão ao final do estudo (variável de eficácia primária) e 61,3% responderam ao tratamento.

Houve aumento no número de pacientes normais e moderadamente sintomáticos ao longo das visitas de acordo com a ICG. Na linha de base, 70,9% dos pacientes foram moderada ou severamente sintomáticos e nenhum foi avaliado como normal assintomático, sintomático limítrofe ou levemente sintomático. Ao final do tratamento, 48,1% dos pacientes foram considerados “normal assintomático” ou “sintomático limítrofe”, e 20,2%, “moderadamente sintomático”.

A melhora da ICG do paciente foi avaliada em todas as visitas. Houve uma diferença significativa na distribuição da melhora da ICG ao longo das visitas ($p = 0,0336$).

Houve, também, melhoria significativa em escores das quatro áreas do instrumento WHOQOL-Bref (Figura 2).

Houve um efeito significativo da visita nos domínios físico ($p < 0,0001$), psicológico ($p = 0,0014$), relações sociais ($p = 0,0431$), meio ambiente ($p = 0,0015$) e total ($p = 0,0001$).

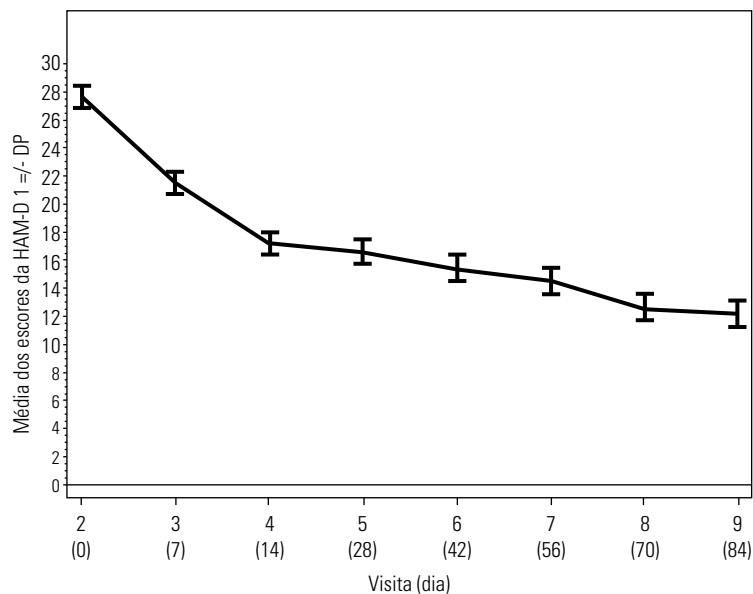
O perfil médio do escore do domínio físico aumentou ao longo das visitas. As mudanças no escore da média dos mínimos quadrados já são significativas na visita 3 e, na visita 9, seu valor estimado é de 12,3 pontos ($p < 0,0001$).

O perfil médio do escore do domínio psicológico aumenta ao longo das visitas. As mudanças no escore da média dos mínimos quadrados já são significativas na visita 3 e, na visita 9, seu valor estimado é de 11,9 pontos ($p < 0,0001$).

O perfil médio do escore do domínio relações sociais aumentou a partir da visita 5. As mudanças no escore da média dos mínimos quadrados foram significativas da visita 5 em diante. Na visita 9, seu valor estimado é de 5,2 pontos ($p < 0,0137$).

O perfil médio do escore do domínio meio ambiente mostra que, a partir da visita 4, foram observadas mudanças significativas em relação à linha de base. A mudança da média do mínimo quadrado na visita 9 foi de 4,3 ($p = 0,0040$).

A média no domínio global apresentou uma mudança no LMeans significativa ocorrida a partir da visita 4 em diante. Houve uma mudança significativa no LMean de 9,7 pontos da linha de base em relação à visita 9 ($p < 0,0001$).

**Figura 1.** Média dos escores da HAM-D ao longo de 9 visitas (12 semanas).

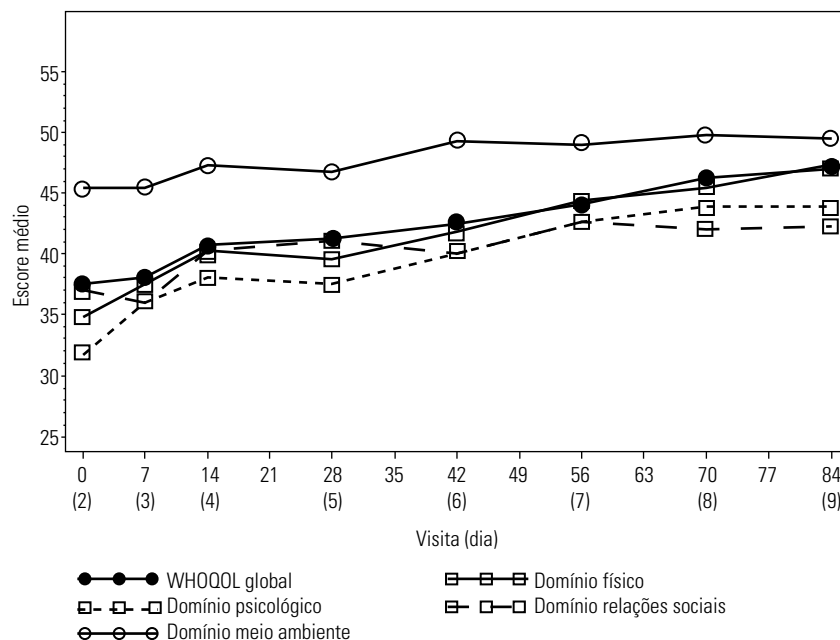


Figura 2. Escore médio do WHOQOL-Bref ao longo de 9 visitas (12 semanas).

Discussão

O principal achado deste estudo é que o milnaciprano – um inibidor balanceado de recaptção de noradrenalina e serotonina (NaSRI) – é uma alternativa eficaz para pacientes com depressão maior unipolar grave resistentes a uma tentativa com ISRSs potencialmente efetivos.

A eficácia foi atestada não somente por uma melhora marcada medida por índices clínicos diretos como remissão (17,5%), resposta (61,3%) e ICG (classificações de gravidade e melhora). A melhora também foi posta em evidência por meio do uso de medidas mais amplas de desfecho, como um instrumento genérico de medição de Qualidade de Vida (WHOQOL-Bref). As quatro áreas do instrumento (física, psicológica, relações sociais e ambiente) apresentaram diferenças estatísticas e clínicas. Esses achados são de interesse especial, pois a amostra estudada era composta por pacientes gravemente deprimidos.

A maioria dos estudos com um modelo semelhante usou a resposta (não a remissão) como o desfecho principal. A literatura mostra taxas de 48% de resposta utilizando mirtazapina²⁴, 45% para reboxetina, 52% e 69% para venlafaxina^{25,26} após uma falha com um ISRS, comparado com 61,3% em nosso estudo. Quando outro ISRS (fluoxetina) foi utilizado após uma falha com um primeiro ISRS (sertralina), 63% de resposta foi encontrada²⁷. Nossos resultados são comparáveis com os melhores resultados de resposta de outras drogas em condições similares. No entanto, existem algumas diferenças metodológicas entre os estudos, e deve-se comparar os resultados com cuidado. Nossa medida de base da HAM-D era maior atestando que nossa amostra era mais gravemente deprimida no início do estudo. Por outro lado, nosso período de acompanhamento e nosso desfecho final foram de 12 semanas, em comparação às oito semanas dos estudos revisados.

Recentemente, os primeiros resultados do projeto *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)*²⁸, financiados pelo US National Institute of Mental Health, foram publicados^{3,7}. Este estudo original e ambicioso recrutou uma amostra grande extraída do “mundo real” compreendendo pacientes de cuidados primários e secundários.

O projeto STAR*D utilizou a remissão como o principal desfecho e um período de acompanhamento de 12 semanas, de maneira similar ao presente estudo. No primeiro nível, todos os pacientes (4 mil indivíduos) receberam um ISRS (citalopram). No segundo nível, 727 pacientes ambulatoriais com depressão maior não psicótica que não tiveram remissão de sintomas ou que não toleraram o ISRS receberam um dos seguintes medicamentos: bupropiona, sertralina ou venlafaxina. As taxas de remissão obtidas pela HAM-D-17 foram, respectivamente, 21,3, 17,6 e 24,8. Encontramos uma taxa de remissão de 17,5, próxima do resultado do projeto STAR*D.

Uma diferença importante é que nossa amostra possuía um escore HAM-D na linha de base de 27 (7,2), comparada com 18,9 (7,3) no nível 2 do estudo STAR*D.

Nosso estudo tem algumas limitações. A primeira e mais importante é o modelo de estudo aberto. Na ausência de um grupo controle, não é possível concluir a eficácia real da droga estudada. A segunda limitação foi a taxa de perda de 30%. Embora maior que o esperado, essa taxa de perda foi em grande parte pela não realização do *wash-out* com duração de 14 dias (10 pacientes). Isso sugere que não foi decorrente dos efeitos colaterais. Além disso, como usamos a análise ITT, seria esperado que com menos perdas a droga estudada teria possivelmente ainda melhor desempenho.

Nossos achados sugerem que o milnaciprano é uma boa opção para pacientes que não respondem a ISRSs. Uma vez que não há evidências na literatura de que um único antidepressivo seja a melhor alternativa quando um ISRS falha, milnaciprano deveria ser considerado, especialmente se estamos lidando com pacientes gravemente depressivos. Outros estudos fazendo uso de um delineamento duplo-cego randomizado deveriam ser usados para confirmar esses resultados preliminares deste estudo aberto.

Fonte de financiamento: este estudo foi financiado pelo Roche Laboratório Brasil.

Referências

1. AHCPR. Depression Guideline Panel. Depression in primary care: volume 2. Treatment of major depression. US Department of Health

- and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR Publication No. 93-0551. Rockville, MD: AHCPR, 1993.
2. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, et al. Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version)]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31 Suppl 1:S7-17.
 3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1231-42.
 4. Powell VB, Abreu N, Oliveira IR, Sudak D. Cognitive-behavioral therapy for depression. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30 Suppl 2:s73-80.
 5. Rosa MA, Marcolin MA, Pridmore S. Estimulação magnética transcraniana na depressão. *Rev Psiq Clín.* 2002;29(2):90-8.
 6. Salleh MA, Papakostas J, Zer Vas J, Christodoulou G. Eletroconvulsoterapia: critérios e recomendações da Associação Mundial de Psiquiatria. *Rev Psiq Clín.* 2006;33(5):262-7.
 7. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):28-40.
 8. Fleck MP, Horwath E. Pharmacologic management of difficult-to-treat depression in clinical practice. *Psychiatr Serv.* 2005;56(8):1005-11. Review.
 9. Danish University Antidepressant Group (DUAG). Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. Danish University Antidepressant Group. *J Affect Disord.* 1990;18(4):289-99.
 10. Danish University Antidepressant Group (DUAG). Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. Danish University Antidepressant Group. *Psychopharmacology (Berl).* 1986;90(1):131-8.
 11. Clerc G, Milnacipran/Fluvoxamine Study Group. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenergic reuptake inhibitor: a comparison with fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001;16(3):145-51.
 12. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2002;180:396-404. Review.
 13. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(4):389-99.
 14. Nelson JC. Managing treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 1:5-12. Review.
 15. Lee MS, Ham BJ, Kee BS, Kim JB, Yeon BK, Oh KS, et al. Comparison of efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in Korean patients with major depression. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(9):1369-75.
 16. Ansseau M, von Frenckell R, Gerard MA, Mertens C, De Wilde J, Botte L, et al. Interest of a loading dose of milnacipran in endogenous depressive inpatients. Comparison with the standard regimen and with fluvoxamine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1991;1(2):113-21.
 17. Guelfi JD, Ansseau M, Corruble E, Samuelian JC, Tonelli I, Tournoux A, et al. A double-blind comparison of the efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in depressed inpatients. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13(3):121-8.
 18. Sechter D, Vandel P, Weiller E, Pezous N, Cabanac F, Tournoux A. study co-coordinators. A comparative study of milnacipran and paroxetine in outpatients with major depression. *J Affect Disord.* 2004;83(2-3):233-6.
 19. Ansseau M, Papart P, Troisfontaines B, Bartholome F, Bataille M, Charles G, et al. Controlled comparison of milnacipran and fluoxetine in major depression. *Psychopharmacology (Berl).* 1994;114(1):131-7.
 20. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17(1):32-6.
 21. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6(4):278-96.
 22. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-Bref]. *Rev Saude Publica.* 2000;34(2):178-83.
 23. Guy W. Clinical Global Impressions New Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU) Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976:218-22.
 24. Fava M, Dunner DL, Greist JH, Preskorn SH, Trivedi MH, Zajecka J, et al. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(6):413-20.
 25. de Montigny C, Silverstone PH, Debonnel G, Blier P, Bakish D. Venlafaxine in treatment-resistant major depression: a Canadian multicenter, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(5):401-6.
 26. Saiz-Ruiz J, Ibanez A, Diaz-Marsa M, Arias F, Padin J, Martin-Carrasco M, et al. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26(6):1129-34.
 27. Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(1):16-21.
 28. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163(7):1161-72.