

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ARIPIPRAZOL COMPARADO A OUTROS AGENTES POTENCIALIZADORES NO TRATAMENTO DE DEPRESSÃO REFRACTÁRIA: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ARIPIPRAZOLE COMPARED TO OTHER AUGMENTATIVE AGENTS FOR TREATMENT OF RESISTANT DEPRESSION: RAPID REVIEW OF EVIDENCE

FERNANDES, Rosângela Mathias¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²

1. Médica, especialista em Clínica Médica, especializações *lato sensu* em Gastropediatria, Nutrologia (em andamento), analista de Avaliação de Tecnologias em Saúde na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO.

2. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista de Avaliação de Tecnologias em Saúde na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Aripiprazol, antipsicóticos atípicos disponíveis no Sistema Único de Saúde, outras classes de potencializadores de tratamento depressivo. **Indicação:** Depressão refratária. **Pergunta:** Há diferenças de eficácia e segurança entre o Aripiprazol, Ziprasidona, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona como agente potencializador do tratamento de depressão refratária? Há diferenças de eficácia e segurança entre as principais classes de drogas potencializadoras do tratamento de depressão refratária? **Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados PUBMED, seguindo estratégias de buscas predefinidas. Foi feita a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2*. **Resultados:** Foram selecionadas 3 revisões sistemáticas, que atendiam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** Na potencialização do tratamento antidepressivo, o Aripiprazol, em dose padrão ou dose diária reduzida, não é superior à Quetiapina, Olanzapina/Fluoxetina ou Risperidona em desfechos de eficácia ou segurança para casos de depressão refratária com pelo menos uma falha terapêutica prévia. As diferentes classes de potencializadores de antidepressivos não diferem entre si nos desfechos de eficácia para casos de depressão refratária com duas ou mais falhas terapêuticas prévias. Ziprasidona e Quetiapina se mostraram mais eficazes que o placebo e seguros para promover remissão sintomática da depressão refratária.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Resistente a Tratamento. Antipsicóticos. Sinergismo Farmacológico. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Aripiprazole, atypical antipsychotics available in the Brazilian Public Health System, other classes of augmentative antidepressant agent. **Indication:** Treatment-resistant depression (TRD). **Question:** Are there differences in efficacy and safety between

Aripiprazole, Ziprasidone, Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone as augmentative agent in the treatment of TRD? Are there differences in efficacy and safety between the main classes of augmentative drugs that enhance the treatment of TRD? **Methods:** A bibliographic survey was carried out in the PUBMED database, following predefined search strategies. The methodological quality of systematic reviews was assessed using the Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2 tool. **Results:** 3 systematic reviews were selected that met the inclusion criteria. **Conclusion:** In potentiating antidepressant treatment, Aripiprazole, in standard dose or reduced daily dose, is not superior to Quetiapine, Olanzapine/fluoxetine or Risperidone in efficacy or safety outcomes for cases of TRD with at least one previous therapeutic failure. The different classes of antidepressant enhancers do not differ in efficacy outcomes for cases of TRD with two or more prior therapeutic failures. Ziprasidone and Quetiapine were more effective than placebo and safer for the outcome of symptomatic remission of TRD.

Keywords: Treatment-Resistant Depressive Disorder. Antipsychotic Agents. Drug Synergism. Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: escala “Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews” versão 2.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

ASG: antipsicóticos de segunda geração ou atípicos.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

ES: *effect size* ou tamanho de efeito.

FDA: *Food and Drug Administration*, a agência de vigilância sanitária dos Estados Unidos da América

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.

HAM-D: escala de mensuração de sintomas de depressão intitulada “*Hamilton Rating Scale for Depression*”.

MADRS: escala de mensuração de sintomas de depressão intitulada “*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*”.

MD: *mean difference* ou diferença média.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*, órgão britânico de gestão de tecnologias em saúde.

NMDA: *N-methyl-D-aspartate*. **OR:** *Odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

Q-LES-Q-SF: Escala de qualidade de vida “*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire short-form*”.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RD: diferença de risco (absoluto), também denominada redução do risco absoluta (redução absoluta de risco).

RS: revisão(ões) sistemática(s).

SMD: *standardised mean difference* ou diferença média padronizada

SUS: Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

Contexto

O tratamento da depressão refratária é um desafio, pois 30-40% dos pacientes deprimidos não respondem ao tratamento com antidepressivos, 60-70% não atingem remissão completa, mais de 20% não se recuperam após dois tratamentos e 10% continuam deprimidos apesar de várias intervenções terapêuticas. A remissão parcial relaciona-se a um pior prognóstico, com maior risco de recaída, sintomas físicos e prejuízo do funcionamento social. A remissão completa deve ser o principal objetivo do tratamento, já que o paciente recuperará plenamente a saúde e funções mentais, como eram antes do transtorno¹.

Para melhorar a eficácia dos antidepressivos, três estratégias medicamentosas são usadas: a substituição (ou troca) do antidepressivo; a associação de dois antidepressivos; ou a potencialização, que é a combinação de uma droga antidepressiva com outra psicotrópica. A potencialização aplica-se aos casos com resposta parcial ao antidepressivo e apresenta vantagens (início de ação mais rápida, ausência de sintomas de descontinuação e manutenção do efeito terapêutico da medicação inicial) e desvantagens (interação entre as drogas com potencial efeito tóxico, redução da aderência terapêutica devido ao uso de vários medicamentos). São comumente utilizados na potencialização dos antidepressivos: os ASG; os estabilizadores de humor (Carbonato de Lítio, Lamotrigina e Valproato de Sódio); os agentes NMDA (Cetamina, Minociclina, D-Cicloserina); Hormônios Tireoidiano e ASG¹.

Aripiprazol é o único ASG aprovado até o momento pelo FDA como agente de potencialização de antidepressivos no tratamento da depressão refratária¹. Todavia, tanto Aripiprazol², quanto outros ASG disponíveis no SUS (Quetiapina, Risperidona, Olanzapina e Ziprasidona), não têm indicação na bula registrada na ANVISA para tratamento de depressão refratária, portanto o uso é "off-label". Outros medicamentos utilizados em potencialização, como Lamotrigina, Valproato Sódico e hormônios tireoidianos, todos disponíveis no SUS, também são de uso "off-label" no Brasil. Já o Carbonato de Lítio³, disponível no SUS, é o único com indicação "on-label" (bula registrada na ANVISA) para tratamento de depressão refratária.

Salienta-se que, em análise de regressão múltipla logística com dados do grande estudo⁴ observacional prospectivo controlado intitulado STAR*D, não houve diferença de eficácia entre a substituição do antidepressivo e a potencialização, quanto a desfechos de remissão, resposta clínica ou qualidade de vida para a depressão refratária, porém é um estudo não mascarado (não é cego), o que diminui sua confiabilidade⁴.

Registro da tecnologia na ANVISA

Aripiprazol possui vários registros na ANVISA, sendo 105730425 o registro do medicamento de referência, Aristab². As apresentações comumente são em comprimidos, de doses de 10 mg, 15 mg, 20 mg e 30 mg, ou em suspensão oral, com 1 mg/mL.

Estágio de incorporação ao SUS

Aripiprazol não foi avaliado pela CONITEC, para a indicação de tratamento de depressão refratária, e não consta na RENAME, portanto não é disponível no SUS.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não existe PCDT para tratamento de depressão refratária do Ministério da Saúde.

Um consenso francês⁵ indica qualquer das 3 estratégias (substituição, combinação ou potencialização de antidepressivos) como farmacoterapia da depressão refratária, pois as considera similares em resultados. Considera que, entre as estratégias, a potencialização com lítio é a mais proeminente e bem documentada. A eletroconvulsoterapia deve ser considerada recurso de primeira escolha em situações especiais, quando é necessário o alívio rápido da depressão (p.ex., depressão psicótica grave, depressão grave com retardo psicomotor, "verdadeira" ou "absoluta" depressão resistente ao tratamento, recusa contínua de alimentos, alto potencial para suicídio) e em pacientes que tenham apresentado uma resposta positiva prévia à mesma⁵.

O NICE, semelhantemente, indica as 3 estratégias mencionadas e recomenda que a potencialização seja com lítio ou ASG (Aripiprazol, Olanzapina, Quetiapina ou Risperidona), porém, salienta que o uso de ASG é "off-label" na Grã-Bretanha⁶.

Objetivo

Descrever as evidências disponíveis na literatura científica sobre eficácia e segurança de agentes potencializadores de antidepressivos no tratamento de depressão refratária, comparando Aripiprazol a outros ASG disponíveis no SUS e comparando diferentes classes de agentes potencializadores.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Nos principais desfechos de eficácia e segurança, o Aripiprazol é superior ou similar aos outros ASG, disponíveis no SUS, como agente potencializador do tratamento antidepressivo para casos de depressão refratária?

Quais as diferenças, nos desfechos de eficácia e segurança, entre as principais classes de drogas potencializadoras do tratamento antidepressivo para depressão refratária?

P: Pacientes com depressão refratária

I: Aripiprazol

C: Agentes potencializadores disponíveis no SUS (ASG, Carbonato de Lítio, Valproato de Sódio)

O: Remissão total do quadro sintomático, resposta em escalas sintomáticas, taxa de abandono de tratamento devido a efeitos colaterais

S: Revisão sistemática

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma de *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva et al⁷.

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas (RS) ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados, que avaliassem os desfechos de eficácia e segurança das

drogas potencializadoras do tratamento antidepressivo de depressão refratária.

A revisão sistemática, para ser selecionada, deveria ter sido publicada o mais recente possível; revisar o maior número de ensaios clínicos realizados até 2021 e que testassem a eficácia e segurança dos medicamentos; ter meta-análise, resumizando os dados dos desfechos. Na escolha das revisões sistemáticas, foi feita a tentativa de selecionar aquelas que incluíssem todos os ensaios clínicos disponíveis na literatura. As revisões da Colaboração Cochrane tinham preferência na escolha, pela qualidade metodológica.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED e *Cochrane Library* em junho de 2021, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
systematic[sb] and Treatment-Resistant Depressive Disorder and aripiprazole	5
Estratégia na base COCHRANE LIBRARY	Resultados
"treatment resistant depression"	5

Fonte: os próprios autores.

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 10 registros. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 5 publicações. Estas foram inteiramente lidas e analisadas, sendo finalmente selecionadas 3 revisões sistemáticas⁸⁻¹⁰ para compor a revisão rápida, pois atendiam aos critérios de inclusão.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2¹¹, para revisões sistemáticas.

RESULTADOS

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta os resumos analíticos das revisões sistemáticas incluídas⁸⁻¹⁰. A avaliação da qualidade dos estudos⁸⁻¹⁰ é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Strawbridge et al. (2019) ⁸
Objetivo	Determinar a eficácia das intervenções adjuvantes para TRD por meio de comparações entre as categorias de tratamento (ou seja, farmacológicas ou psicológico), classe (por exemplo, antipsicóticos, estabilizadores de humor) e tratamentos individuais.
Métodos	RS de 28 ECR (total n = 5461 participantes). Depressão refratária era definida como resposta insuficiente a pelo menos duas tentativas de tratamento. O desfecho principal era melhora clínica medida por escalas, com tamanho de efeito (ES) do resultado pré-pós cada intervenção. Foi realizada meta-análise com modelo de efeitos aleatórios para determinar o ES, comparando as classes terapêuticas de potencializadores.
Conclusões	O ES de todas as classes farmacológicas era superior ao ES do placebo, com diferença estatisticamente significativa, porém as classes não apresentavam diferenças estatisticamente significativas entre si. Esse resultado sugere que as diferentes classes farmacológicas (estabilizadores de humor [Carbonato de Lítio, Lamotrigina e Valproato de Sódio], ASG [Aripiprazol, Brexpiprazol, Ziprasidona, Risperidona, Quetiapina, Olanzapina], antagonistas não competitivos do receptor NMDA [Cetamina, Minociclina, D-Cicloserina], outros agentes [Buspirona, Hormônio Tireoideo, Trazodona e Dex-Mecamilamina]) são mais eficazes que o placebo e similares entre si: alívio sintomático em curto prazo (poucas semanas).
Limitações	A inconsistência da definição de TRD excluiu um grande número de estudos, e os fatores mediadores e moderadores (como TRD ou gravidade basal, tratamentos de continuação e combinação de casos de pacientes incluídos) limitaram a capacidade de controlar fatores de confusão. Não foi possível considerar a influência do cegamento do paciente/ investigador, análises de intenção de tratar ou efeitos de fidelidade nas meta-análises realizadas. A comparação indireta dos valores de ES entre os tratamentos não leva em conta a variabilidade entre os estudos (diferenças sociodemográficas e clínicas entre os participantes recrutados, a adequação e entrega do tratamento e outros procedimentos e distinções analíticas).
Evidência	Qualidade moderada (conforme AMSTAR-2 ⁸)

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Zhou et al. (2015)⁹
Objetivo	Investigar a eficácia comparativa e a tolerabilidade dos antipsicóticos atípicos em terapia potencializadora para a depressão resistente ao tratamento (TRD).
Métodos	RS de 18 ECR (total n = 4422) que investigavam os efeitos de Aripiprazol em dose padrão e dose reduzida, Quetiapina em duas doses diferentes, Risperidona em dose padrão, Olanzapina em dose padrão ou reduzida associada à fluoxetina, comparados a placebo. Foi feita meta-análise de rede, comparando indiretamente as drogas entre si.
Conclusões	Todos os antipsicóticos atípicos de dose padrão para o tratamento adjuvante de TRD são mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas depressivos. A Risperidona e o Aripiprazol também mostraram benefícios na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Nas comparações entre drogas, Aripiprazol não apresentava eficácia ou segurança superior aos outros ASG.
Limitações	Há duas limitações possíveis na interpretação destes resultados. Primeiro, houve apenas três ensaios relatados utilizando antipsicóticos atípicos de baixa dose, pelo que um efeito de tratamento significativo pode ser obscurecido pelos dados limitados. Em segundo lugar, as baixas doses de Aripiprazol mostraram uma eficácia significativa em comparação com o placebo, tanto na resposta como nos resultados de remissão.
Evidência	Qualidade moderada (conforme AMSTAR-2 ⁸)

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Davies et al. ¹⁰
Objetivo	Avaliar a eficácia dos tratamentos farmacológicos padronizados para adultos com depressão refratária.
Métodos	RS de 10 ECR (total n = 2731) que investigavam as 3 estratégias de tratamento: substituição (ou troca), associação e potencialização de antidepressivos. Foi feita meta-análise dos dados.
Conclusões	<p>A gravidade dos sintomas depressivos foi reduzida com a potencialização com Olanzapina, Quetiapina ou Ziprasidona em comparação ao placebo (continuação da monoterapia com antidepressivo associado a placebo de ASG).</p> <p>Há incerteza se Olanzapina é mais eficaz que o placebo para promover remissão da depressão refratária, mas é segura. Quetiapina é mais eficaz que o placebo para promover remissão da depressão refratária e obter resposta de melhor expressão dos sintomas depressivos, além de ser segura, pois promove abandono do tratamento similar ao placebo (15,9%). Ziprasidona é mais eficaz que o placebo para promover resposta de melhor expressão dos sintomas depressivos, e talvez seja mais eficaz para obter remissão da doença. Também Ziprasidona pode ser considerada segura porque, apesar de provocar maior incidência de eventos adversos que o placebo, não tem maior taxa de eventos adversos graves.</p> <p>Os efeitos colaterais mais comuns relatados nos estudos de Olanzapina, Quetiapina e Ziprasidona eram sonolência, boca seca, acatisia, astenia, tonturas, dores de cabeça, náuseas, prisão de ventre, diarreia e alterações no apetite ou no peso. As taxas de abandono variaram de 10% a 39% nos grupos aumentados com um antipsicótico e de 12% a 23% nos grupos de comparação. As razões mais comuns para o abandono foram efeitos colaterais ou eventos adversos.</p>
Limitações	Todos os estudos foram considerados como tendo um risco baixo ou pouco claro (devido a relatórios insuficientes) de viés de seleção. Os avaliadores de resultados foram cegados em todos os estudos incluídos e uma intervenção com placebo foi administrada no braço comparador de todos os estudos, exceto um, para proteger contra o viés de desempenho e detecção. Não houve preocupação em relação à integridade dos dados do resultado. Havia preocupações em relação à possibilidade de relato seletivo de resultados em alguns dos estudos, isto não reduziu a confiança nas estimativas de efeito. No geral, nenhum dos estudos incluídos foram considerados com risco suficiente de viés para justificar o rebaixamento da evidência para qualquer resultado. As evidências para algumas das opções de tratamento investigadas vieram de apenas um estudo, e alguns desses estudos também tiveram poucos participantes.
Evidência	Qualidade alta (conforme AMSTAR-2 ⁸)

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2																Qualidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Strawbridge et al. ⁸	S	S	S	SP	S	S	N	SP	S	N	S	S	S	S	N	S	Moderada
Zhou et al. ⁹	S	S	S	S	S	S	S	SP	S	N	S	S	S	S	S	N	Moderada
Davies et al. ¹⁰	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

DISCUSSÃO

Síntese dos resultados

O estudo Strawbridge et al.⁸ é uma RS de qualidade moderada, conforme avaliação do AMSTAR-2⁸, que incluiu 28 ECR (n= 5461 participantes), cujo risco de viés (avaliado pela ferramenta Cochrane RoB – *risk of bias*) era baixo para 12 ECR, moderado para 12 ECR e alto para 4 ECR. O critério para diagnóstico de depressão refratária era mais rigoroso (de falha em dois ou mais tratamentos no presente episódio depressivo)⁸.

A RS⁸ comparou, através de meta-análise, várias classes de medicamentos potencializadores entre si e com placebo — estabilizadores de humor (Carbonato de Lítio, Lamotrigina e Valproato de Sódio), ASG (Aripiprazol, Brexpiprazol, Ziprasidona, Risperidona, Quetiapina, Olanzapina), antagonistas não competitivos do receptor NMDA (Cetamina, Minociclina, D-Cicloserina), outros agentes farmacológicos agrupados na mesma classe (Buspirona, Hormônio Tireóideo, Trazodona e Dex-Mecamilamina) — estimando o tamanho de efeito pré-pós tratamento de cada classe, que indicava melhora clínica (redução na severidade da depressão preferencialmente mensurada através de escalas validadas)⁸.

A meta-análise⁸ identificou que o tamanho de efeito de todas as classes farmacológicas era superior ao tamanho de efeito do placebo, com diferença estatisticamente significativa, porém as classes não apresentavam diferenças estatisticamente significativas entre si (veja os intervalos de confiança): estabilizadores de humor (ES= 1,12 [0,92; 1,31] IC95%, 6 ECR, n= 260 participantes, $i^2 = 23,6\%$); ASG (ES= 1,12 [0,98; 1,26] IC95%, 10 ECR, n= 1503 participantes, $i^2 = 75\%$); antagonistas não competitivos do receptor NMDA (ES= 1,48 [1,25;

1,71] IC95%, 3 ECR, n= 81 participantes, $i^2 = 0\%$), outros agentes farmacológicos (ES= 1,36 [1,09; 1,63] IC95%, 4 ECR, n= 1121 participantes, $i^2 = 46,4\%$); placebo (ES= 0,78 [0,66; 0,91] IC95%, 16 ECR, n= 1552 participantes, $i^2 = 68,8\%$)⁸.

O resultado da meta-análise⁸ indica que, possivelmente, as diferentes classes farmacológicas são superiores ao placebo e similares entre si, no desfecho primário de eficácia: redução da severidade, em curto prazo (efeito de duração de poucas semanas), dos sintomas da depressão refratária com falha em dois ou mais tratamentos antidepressivos prévios. Essa conclusão deve ser considerada com cautela, pois há sérias limitações nos dados incluídos na meta-análise⁸: para vários medicamentos específicos havia apenas um ECR, alguns ECR tinha risco moderado a alto de viés, as amostras combinadas em algumas classes eram pequenas e cada classe apresenta um tamanho amostral diferente. Estes fatores impactam nos valores dos intervalos de confiança, alargando-os, e confunde a interpretação da significância estatística, dificultando a comparação entre medicamentos específicos e enfraquecendo a conclusão de eficácia para cada classe de medicamentos, já que há combinação de evidências pouco confiáveis.

A RS de Zhou *et al.*⁹ também foi considerada como tendo qualidade moderada pela ferramenta AMSTAR-2⁸. Essa RS⁹ incluiu 18 ECR (n= 4422 participantes), mas apenas um único estudo tinha baixo risco de viés (avaliado pelo RoB), o restante tinha risco moderado a alto. O critério para diagnóstico de depressão refratária era menos rigoroso, de falha em pelo menos uma tentativa de tratamento com antidepressivo convencional no presente episódio⁹.

A RS⁹ apresentou meta-análise de rede para comparar, de forma direta e indireta, desfechos de eficácia e segurança do tratamento com ASG, em dose padrão ou reduzida (metade ou menos da dose usual), associado a qualquer antidepressivo, comparando os antipsicóticos entre si ou com controle (placebo associado a antidepressivo): Aripiprazol em dose padrão, Aripiprazol em dose reduzida, Quetiapina em dose maior (diária de 250-400 mg), Quetiapina em dose menor (diária de 150/250 mg), Risperidona dose padrão, Olanzapina/Fluoxetina dose padrão e Olanzapina/Fluoxetina dose reduzida⁹.

A meta-análise⁹ indica que, quando comparados ao placebo, todos os ASG tinha maior taxa

de remissão completa do quadro depressivo, exceto Olanzapina/Fluoxetina dose reduzida: Aripiprazol em dose padrão (OR= 1,88 [1,42; 2,53] IC95%), Aripiprazol em dose reduzida (OR= 1,7 [1,12; 2,66] IC95%), Quetiapina em dose maior (OR= 1,83 [1,29; 2,84] IC95%), Quetiapina em dose menor (OR= 1,48 [1,05; 2,26] IC95%), Risperidona dose padrão (OR= 1,8 [1,12; 3,09] IC95%), Olanzapina/Fluoxetina dose padrão (OR= 1,41 [1,03; 2,04] IC95%) e Olanzapina/Fluoxetina dose reduzida (OR= 0,99 [0,51; 2,21] IC95%). Porém, quando comparados entre si, os ASG não apresentaram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de remissão, indicando eficácia similar (veja a tabela 1). Esse achado se repetiu na análise de sensibilidade, com eliminação dos estudos de amostras pequenas na meta-análise⁹.

A meta-análise⁹ relata que, comparados ao placebo: Aripiprazol em dose padrão, Quetiapina em dose maior, Quetiapina em dose menor e Olanzapina/Fluoxetina dose padrão têm maior taxa de abandono do tratamento devido a efeitos colaterais; Olanzapina/Fluoxetina dose reduzida, Aripiprazol em dose reduzida e Risperidona dose padrão tem similar taxa de abandono do tratamento devido a efeitos colaterais. Ainda, Aripiprazol em dose padrão ou reduzida não tem diferença estatisticamente significativa dos outros ASG na taxa de abandono do tratamento devido a efeitos colaterais. Essas conclusões se repetiram na análise de sensibilidade, após eliminação dos estudos de amostras pequenas⁹.

Os resultados⁹ supracitados sugerem que a potencialização do antidepressivo com Aripiprazol, seja na dose padrão ou dose reduzida, não é mais eficaz ou mais segura que a potencialização com outros ASG disponíveis no SUS, para casos de depressão refratária com uma ou mais falhas no tratamento prévio⁹.

Uma RS da Cochrane¹⁰ foi classificada com qualidade alta pela AMSTAR-2⁸. A RS¹⁰ incluiu 10 ECR (n= 2731 participantes), porém não incluiu ECR que testassem Aripiprazol, pois os estudos disponíveis sobre essa droga não se enquadravam nos critérios de inclusão da RS¹⁰, porém ela apresenta informações sobre os outros ASG disponíveis no SUS (6 ECR, n= 1196 participantes sobre Olanzapina, Quetiapina e Ziprasidona). A definição de depressão refratária utilizada era de “não responsivo a tratamento com droga antidepressiva por um período mínimo de 4 semanas”, sendo definido um seguimento de curto prazo (até 12 semanas) ou longo prazo (mais que 12 semanas).

A RS¹⁰ chegou às seguintes conclusões:

- A potencialização de Fluoxetina (20-60 mg/dia) com Olanzapina (5-20 mg/dia), comparada a potencialização de Fluoxetina (20-60 mg/dia) com placebo, em um único ECR (n= 20) com seguimento de 8 semanas (curto prazo) apresentou melhora estatisticamente significativa de sintomas depressivos apenas quando medidos pela escala MADRS (MD= - 12,4 [- 22,44; -2,36] IC95%, baixa certeza da evidência conforme GRADE), mas não pela escala HAM-D (MD= - 7,9 [- 16,76; +0,96] IC95%, baixa certeza da evidência conforme GRADE). Ainda não havia diferença estatística significativa entre Olanzapina e placebo nas taxas de resposta (redução $\geq 50\%$ na pontuação da MADRS) (RR= 6,00 [0,87; 41,21] IC95%; RD= +500% [-13%; +4021%] IC95%; baixa certeza da evidência conforme GRADE) e na taxa de abandono de tratamento (RR= 0,33 [0,04; 2,69] IC95%; RD= -201% [-288%; +507%] IC95%; baixa certeza da evidência conforme GRADE). Havia incerteza se Olanzapina é mais eficaz que o placebo para melhorar os sintomas depressivos na depressão refratária, mas aparentemente é segura¹⁰.
- A potencialização com Quetiapina (150-300 mg/dia), comparada à potencialização com placebo em 3 ECR (n= 977) com seguimento de 6 semanas (curto prazo), apresentou melhora estatisticamente significativa dos sintomas depressivos (MADRS ou HAM-D) (SMD= - 0,32 [- 0,46; -0,18] IC95%, alta certeza da evidência conforme GRADE), maior taxa de resposta (redução $\geq 50\%$ na pontuação da MADRS ou HAM-D) (RR= 1,25 [1,09; 1,44] IC95%; RD= +110% [+40%; +194%] IC95%; moderada certeza da evidência conforme GRADE) e maior taxa de remissão (RR= 1,53 [1,23; 1,9] IC95%; RD= +123% [+54%; +210%] IC95%; moderada certeza da evidência segundo GRADE). Não havia diferenças estatísticas significativas entre Quetiapina e placebo na taxa de abandono de tratamento (RR= 1,33 [0,9; 1,95] IC95%; RD= +52% [-16%; +151%] IC95%; moderada certeza da evidência conforme GRADE) e na melhora da qualidade de vida (Q-LES-Q-SF) (SMD= + 0,57 [-1,52; +2,65] IC95%, moderada certeza da evidência segundo GRADE). Quetiapina é mais eficaz que o placebo para promover remissão da depressão refratária e obter resposta de melhora expressiva dos sintomas depressivos, além de ser segura, pois promove abandono do tratamento similar ao placebo (15,9%)¹⁰.
- A potencialização com Ziprasidona (40-160 mg/dia), comparada à potencialização

com placebo em 2 ECR (n= 199) com seguimento de 6-8 semanas (curto prazo), apresentou melhora estatisticamente significativa dos sintomas depressivos (HAM-D) (MD= -2,73 [-4,53; -0,93] IC95%, moderada certeza da evidência conforme GRADE), maior taxa de resposta (redução $\geq 50\%$ na pontuação da HAM-D) (RR= 1,8 [1,07; 3,04] IC95%; RD= +145%o [+13%o; +371%o] IC95%; moderada certeza da evidência conforme GRADE) e maior taxa de abandono de tratamento devido a eventos adversos ou efeitos colaterais relacionados ao tratamento (RR= 1,6 [1,01; 2,55] IC95%; RD= +136%o [+2%o; +352%o] IC95%; moderada certeza da evidência conforme GRADE), porém ressalta-se que não tem maior taxa de eventos adversos sérios. Não havia diferenças estatísticas significativas entre Ziprasidona e placebo na taxa de remissão reportadas pelo médico (mensuradas pela HAM-D) (RR= 1,46 [0,75; 2,86] IC95%; RD= +77%o [-50%o; +238%o] IC95%; moderada certeza da evidência segundo GRADE), mas havia maior taxa de remissão quando determinada pelo uso de uma escala autoaplicável ao paciente (QIDS-SR) RR= 2,33 [1,03; 5,25] IC95%; moderada certeza da evidência segundo GRADE). Ziprasidona é mais eficaz que o placebo para promover resposta de melhora expressiva dos sintomas depressivos, e talvez seja mais eficaz para obter remissão da doença. Também Ziprasidona pode ser considerada segura porque, apesar de provocar maior incidência de eventos adversos (efeitos colaterais) que o placebo, não tem maior taxa de eventos adversos graves¹⁰.

- Os efeitos colaterais mais comuns relatados nos estudos de Olanzapina, Quetiapina e Ziprasidona eram sonolência, boca seca, acatisia, astenia, tonturas, dores de cabeça, náuseas, prisão de ventre, diarreia e alterações no apetite ou no peso¹⁰.

CONCLUSÃO

As evidências científicas sugerem que:

- A potencialização da droga antidepressiva com Aripiprazol, em dose padrão ou dose diária reduzida, não é superior à potencialização com Quetiapina, Olanzapina/Fluoxetina ou Risperidona em desfechos de eficácia (remissão da depressão) ou segurança (abandono de tratamento devido a efeitos colaterais) para casos de depressão refratária com pelo menos uma falha terapêutica prévia.
- As diferentes classes de medicamentos utilizados na potencialização do antidepressivo

(estabilizadores de humor, ASG, antagonistas não competitivos do receptor NMDA) provavelmente não diferem entre si no desfecho de eficácia (efeito de redução na severidade dos sintomas depressivos) para casos de depressão refratária com, no mínimo, duas falhas terapêuticas prévias.

- Dentre os ASG disponíveis no SUS, Quetiapina e Ziprasidona são mais eficazes que placebo e são seguros como agentes potencializadores do tratamento de depressão refratária com pelo menos uma falha terapêutica prévia. Há incerteza sobre a eficácia de Olanzapina, quando comparada a placebo.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Rosângela não tem vínculo com a indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Aurélio não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Sarin LM, Del Porto JA. Atypical antipsychotics in treatment refractory depression. J Bras Psiquiatr [Internet]. 2009 [cited 2021 Jun 17];58(2):73–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/tF6tmkDVZcXX3wYrVTmRMdn/?lang=pt>
2. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Aristab (aripiprazol) bula profissional [Internet]. Guarulhos: Aché Laboratórios Farmacêuticos S . A; 2020. p. 20. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIxMjk5OTkwMyIsIm5iZiI6MTYyMzk0MzY5MiwiaXhwIjoxNjIOTQzOTkyfQ.tx4fcy7TyjuaELhODQp-wmQt8sgeHs9u7f4jHer8XNkEWrQkiEggKvCdsSywuXTH6ZnkNuZ0PHb0YBLdoPAZ>
3. Eurofarma. Carbolitium ®, Carbolitium CR ® (carbonato de lítio): bula profissional [Internet]. Itapevi: Eurofarma; 2021. p. 1–10. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIxNDEyMDIwMyIsIm5iZiI6MTYyNDU2MDYzMSwiaXhwIjoxNjI0NTYwOTMxYzQ.GAq0a1FreE7Hr1wVHgc5AXUAG3jsLL_hw--LHPn6AcmMupNcpZ2tIfFueWgWKOMkGSr4e0-Ca-QG_A8VGeKS
4. Gaynes BN, Dusetzina SB, Ellis AR, Hansen RA, Farley JF, Miller WC, et al. Treating

- depression after initial treatment failure: Directly comparing switch and augmenting strategies in STAR*D. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2021 Jun 17];32(1):114–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31823f705d>
5. Bennabi D, Charpeaud T, Yroni A, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2021 Jun 17];19(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2237-x>
 6. National Institute for Clinical Health and Care Excellence. Antidepressant treatment in adults [Internet]. NICE Guidelines. London: NICE National Institute for Health and Care Excellence; 2021. p. 1–17. Available from: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/depression>
 7. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>
 8. Strawbridge R, Carter B, Marwood L, Bandelow B, Tsapekos D, Nikolova VL, et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2019;214(1):42–51. Available from: <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.233>
 9. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran A V., Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2015;18(11):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv060>
 10. Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2019 Dec 17 [cited 2021 Jul 5];2019(12):CD010557. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010557.pub2>
 11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008><http://www.bmj.com/>