



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

CARLA PATRÍCIA MENEZES SPÍNOLA

***ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS COMO
TERAPÊUTICA ADJUVANTE NA DEPRESSÃO
MAJOR RESISTENTE***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JOÃO SANTOS RELVAS**

[SETEMBRO/2012]

***ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS COMO TERAPÊUTICA ADJUVANTE NA
DEPRESSÃO MAJOR RESISTENTE***

Carla Patrícia Menezes Spínola ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Correspondência:

Carla Patrícia Menezes Spínola

Mestrado Integrado em Medicina- 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Avenida Dias da Silva, nº115- 3ºT 3000-137 Coimbra

Email: carlaspinola17@hotmail.com

RESUMO

A depressão major é caracterizada por um conjunto de sintomas que incluem humor depressivo e/ou perda de interesse ou prazer, bem como alterações no sono, apetite ou peso, sentimentos de culpa ou desvalorização, dificuldades de memorização e/ou concentração e ideação suicida. A sua incidência tem vindo a aumentar e estima-se que no futuro seja ainda maior, acarretando consequências negativas em vários domínios.

Apesar das várias estratégias terapêuticas que temos ao nosso dispor, apenas uma pequena percentagem de doentes atinge o objetivo da terapêutica: a remissão, associada a uma menor probabilidade de curso crónico da doença e recidiva no futuro. Se tal não ocorreu e, perante uma terapêutica de duração adequada, com dois antidepressivos apropriados e de classes diferentes, diz-se que a depressão é resistente.

O objetivo desta revisão será abordar uma possível estratégia de potenciação através do uso de um antipsicótico atípico como adjuvante. A eficácia destes fármacos na depressão major relaciona-se, fundamentalmente, com o seu mecanismo de ação. De uma forma genérica, são fracos antagonistas D_2 (contrariamente aos típicos) e potentes antagonistas dos recetores $5-HT_{2A}$. Além da avaliação da eficácia destes fármacos na depressão major resistente, pretende-se, também, analisar o seu perfil de tolerabilidade, pelo que foi realizada uma revisão dos principais ensaios clínicos realizados nos últimos anos com o uso de antipsicóticos atípicos como adjuvantes da terapêutica antidepressiva.

Pela análise de vários estudos verificou-se que a terapêutica adjuntiva com antipsicóticos atípicos traduziu-se em taxas de remissão e resposta superiores às conseguidas com placebo no tratamento da depressão resistente e depressão major com comorbilidades. Não foram observadas diferenças significativas em termos de eficácia entre os vários antipsicóticos. Esta não parece estar relacionada com a duração da terapêutica adjuvante ou com a definição de resistência utilizada. Já a taxa de abandono associada ao aparecimento de

reações adversas foi, em geral, maior no grupo a tomar antipsicóticos atípicos relativamente ao grupo a tomar placebo, não se registando diferenças significativas por fármaco.

O desenvolvimento de reações adversas, tais como, alterações metabólicas, excesso de peso, sintomas extrapiramidais e efeitos na condução cardíaca, poderão limitar o uso destes fármacos na terapêutica de manutenção da depressão major. Uma vez que são usados em doses inferiores àquelas usadas no tratamento da esquizofrenia, espera-se que tenham um melhor perfil de segurança. De forma a controlar e tratar estas reações adversas que poderão ser causa de abandono da terapêutica, é muito importante a correta monitorização destes doentes. Os riscos a longo prazo são, ainda, desconhecidos, pois a maior parte dos ensaios publicados são de curta duração.

Palavras-Chave

Antipsicóticos Atípicos, Depressão Major Resistente, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona, Aripiprazol, Amissulpride.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is defined as a set of symptoms which include depressed mood and/or loss of interest or pleasure, sleep, appetite or weight disturbances, feelings of guilt or devaluation, memorization and/or concentration difficulty as well as suicidal thoughts. Its incidence has been increasing and it is estimated that in the future it will become larger, bringing about negative consequences in various domains.

Despite the several therapeutic approaches available, only a small percentage of patients attain the therapeutical goal: remission, which is associated with a smaller probability of chronicity and relapse in the future. If this has not occurred after treatment of adequate duration with two appropriate antidepressant drugs of different classes, the depression is considered treatment-resistant.

The goal of this review is to discuss a possible potentiation strategy through the use of an atypical antipsychotic drug as adjuvant therapy in treatment-resistant depression (TRD). The efficacy of these drugs in major depression is fundamentally related to its mechanism of action: in general, they are weak D₂ antagonists (unlike typical antipsychotics) and strong 5-HT_{2A} receptor antagonists. Besides the efficacy evaluation of these drugs on treatment-resistant major depression, we intend to analyse their tolerability profile. In order to do so, a review was carried out on the main clinical trials of the last few years, about the use of atypical antipsychotics as antidepressant therapy adjuvants.

Through the analysis of several trials it has been concluded that adjuvant therapy using antipsychotic drugs results in much higher response and remission rates compared to placebo administration, in both treatment-resistant depression and major depressive disorder with comorbidity. No significant difference in efficacy was found between the various antipsychotic drugs. The results do not seem to be related to the duration of the adjuvant therapy or the definition of resistance chosen. On the other hand, the rate of discontinuation

due to any adverse events was generally higher with the administration of atypical antipsychotics than with the placebo, with no significant difference between drugs.

The development of adverse effects, such as metabolic disturbances, overweight, extrapyramidal symptoms (EPS) and heart conduction disorders, may limit the use of these drugs in the treatment of major depressive disorder. However, due to the fact that these are used in inferior doses to those used for the treatment of schizophrenia, it is expected that they present a better safety profile. In order to treat and control adverse events that may lead to discontinuation, monitoring of these events is of the utmost importance in clinical practice. Long term risks of these drugs are still unknown, for most published trials are of short duration.

Key-words

Atypical Antipsychotics, Treatment-Resistant Depression, Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Ziprasidone, Aripiprazole, Amisulpride.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	8
Lista de Abreviaturas	10
MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
DEPRESSÃO RESISTENTE	12
Classificação	12
Algoritmo STAR*D	15
MECANISMO DE AÇÃO	18
SONO	24
CLOZAPINA	25
RISPERIDONA	25
OLANZAPINA	31
QUETIAPINA	38
ZIPRASIDONA	44
ARIPRAZOL	47
AMISSULPRIDE	57
DISCUSSÃO/ CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

INTRODUÇÃO

A incidência de doentes com depressão tem vindo a aumentar nos últimos anos, com elevados custos a nível económico e social. O correto tratamento destes doentes é fundamental para garantir a sua qualidade de vida e prevenir eventuais comorbilidades.

Apesar das várias opções terapêuticas disponíveis atualmente, muitos doentes não beneficiam do tratamento ou apresentam apenas uma resposta parcial, com ausência de remissão completa da sintomatologia. Torna-se, por isso, necessário desenvolver novas estratégias terapêuticas que sejam mais seguras, melhor toleradas e mais eficazes. O uso de antipsicóticos atípicos em associação à terapia antidepressiva traduz esta necessidade.¹

O tratamento da depressão major passa, em linhas gerais, por terapia farmacológica e não farmacológica.¹ Esta última inclui terapia cognitivo comportamental, terapia electroconvulsiva, estimulação do nervo vago e estimulação magnética transcraniana.

Em termos de terapia farmacológica, atualmente os agentes de primeira linha são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs) e os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (SNRIs).² Devido aos seus efeitos secundários, à latência para início de ação subjacente aos SSRIs e à ocorrência de recaídas/recidivas, mesmo com terapêutica de manutenção torna-se necessário procurar outras opções terapêuticas, que sejam mais eficazes, com menor atraso na ação e mais toleráveis.²

O objetivo do tratamento relaciona-se com a remissão absoluta da sintomatologia, porque a existência de sintomas residuais (presentes em mais de 70% dos doentes)³ compromete a recuperação⁴ e associa-se a maiores taxas de recaída e recorrência^{5,6}, com episódios depressivos mais crónicos, menor duração entre os episódios⁶, comprometimento contínuo a nível social e risco aumentado de suicídio.⁶ A persistência de um episódio depressivo está associada a um aumento geral da mortalidade, bem como a um aumento da morbidade e mortalidade decorrente de várias patologias, tais como, EAM, diabetes, doença

cardiovascular, insuficiência cardíaca congestiva e HIV.⁶ Com base neste cenário, novos tratamentos são claramente necessários.

Atualmente existe evidência de que os antipsicóticos atípicos têm utilidade no tratamento de outras doenças do foro psiquiátrico, relacionadas com o humor ou ansiedade, bem como distúrbios comportamentais.⁷ A sua vantagem relativamente aos antipsicóticos típicos relaciona-se com uma maior tolerabilidade, adesão à terapêutica, desempenho psicossocial e qualidade de vida.⁸

Vários são os ensaios que apoiam o uso dos antipsicóticos atípicos como adjuvantes da terapêutica na depressão major. A sua eficácia parece estar relacionada com o seu mecanismo de ação. Assim, embora o tratamento da depressão major passe, em linhas gerais, pela modulação da neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica, défices dopaminérgicos parecem também estar envolvidos na fisiopatologia da doença.⁹ Os agentes que modificam este último sistema poderão ter um papel adicional no tratamento da depressão resistente à terapêutica antidepressiva habitual. Verificou-se que o tratamento da depressão major resistente com a associação de um antidepressivo, em dose adequada, e um antipsicótico atípico atingiu melhores resultados do que quando usado placebo no lugar deste último. Os efeitos secundários, por outro lado, foram maiores no grupo a receber um antipsicótico atípico.¹⁰ Este poderá ser um dado limitativo do uso destes fármacos na prática clínica.

Assim, apesar da sua eficácia ter sido demonstrada em vários ensaios clínicos, esta é uma estratégia que deverá ser adotada com precaução, com base no perfil clínico de cada doente.

Lista de abreviaturas:

5-HT- Serotonina

ACTH- Adrenocorticotropic hormone

BARS- Barnes Akathisia Rating Scale

BDNF- Brain Derived Neurotrophic Factor

CBT- Terapia Cognitivo Comportamental.

CGI- Clinical Global Impressions

CRH- Corticotropin-releasing Hormone

DC- Duplamente Cego

DSM-IV-Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais

EAM- Enfarte Agudo de Miocárdio.

EPS- Sintomas Extrapiramidais

FDA- Food and Drug Administration

GAF- Global Assessment of Function

HAM-D/HDRS-Hamilton Rating Scale for Depression

IMAO- Inibidor da Monoamina Oxidase

MADRS- Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale;

NA- Noradrenalina

OLF- Associação olanzapina/ fluoxetina

OI-Open-label

PRISE- Patient-Rated Inventory of Side Effects

Ref- Referências

SDS- Sheen Disability Scale

SF-36- Short form 36 health survey.

SNRIs- Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

SSRIs- Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

STAR*D- Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando a base de dados *PubMed* e recorrendo aos termos seguintes: atypical antipsychotics, treatment-resistant depression, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole, amisulpride. Limite temporal: de 2003 a agosto de 2012. Foram incluídos alguns artigos anteriores a 2003, cujos trabalhos foram essenciais para a compreensão de outros artigos referidos. Apenas foram considerados artigos publicados em inglês.

Não foi aplicada nenhuma restrição relativamente ao desenho dos ensaios ou número de participantes. Os doentes apresentavam depressão major, com eventuais comorbilidades como ansiedade, com ou sem história de resistência a tratamento antidepressivo prévio. Foram, também, incluídos alguns ensaios realizados em doentes com depressão major de diagnóstico recente. Excluíram-se estudos que envolvessem doentes com esquizofrenia, doença bipolar ou depressão com sintomas psicóticos.

A maioria são estudos de curta duração pela carência de dados relativamente à terapêutica de manutenção.

Não foram incluídos estudos realizados com antipsicóticos atípicos em monoterapia.

São referidas taxas de resposta, remissão e interrupção de alguns ensaios.

DEPRESSÃO RESISTENTE

A depressão é definida como resistente quando não se atinge a remissão durante o tratamento com um antidepressivo, em dose e duração adequadas (pelo menos 6-12 semanas).¹¹ Pode também ser definida como a falência do tratamento quando se usa dois antidepressivos de classes farmacológicas diferentes, em doses adequadas.¹² Devido à variabilidade de definições, Thase and Rush¹³ propuseram uma classificação baseada na resposta ao tratamento:

Estadio 1	• Não resposta ao tratamento com um antidepressivo de classe adequada.
Estadio 2	• Não resposta ao tratamento com dois antidepressivos de classes diferentes.
Estadio 3	• Estadio 2 + não resposta a um terceiro antidepressivo de classe diferente, que poderá ser um tricíclico.
Estadio 4	• Estadio 3 + falência de tratamento com um IMAO
Estadio 5	• Estadio 4 + falência a terapêutica electroconvulsiva

Figura 1. Classificação da depressão resistente com base na resposta ao tratamento.

A resposta à terapêutica é definida por uma redução de pelo menos 50% na severidade dos sintomas após 6 semanas de tratamento com um antidepressivo, em dose adequada. Já a remissão define-se pela existência de scores de depressão dentro de parâmetros normais, por exemplo, score HDRS ≤ 7 .¹² Geralmente as taxas de resposta são superiores às taxas de remissão (60-70% vs 30-50%, respetivamente),⁵ pelo que, na realidade, uma parte importante de doentes tratados com antidepressivos manifesta apenas uma resposta incompleta. Verificou-se, também, que cerca de um terço dos doentes com depressão major não responde ao tratamento com 2 ou mais antidepressivos.¹⁴

Várias estratégias podem ser adotadas quando o doente não responde ao tratamento inicial, nomeadamente: aumento da dose do antidepressivo, alteração do antidepressivo para outro de classe farmacológica semelhante ou diferente,⁵ associação de outro antidepressivo ou não-antidepressivo,³ tal como lítio, triodotironina, buspirona, pindolol, ácidos gordos ómega-3, agentes dopaminérgicos, folatos, s-adenosilmetionina.¹ A escolha será realizada com base na eficácia, segurança, tolerabilidade, história terapêutica e preferência do doente.⁶

A presente revisão incide, sobretudo, sobre o uso de um antipsicótico atípico como adjuvante da terapêutica antidepressiva que é, atualmente, uma das estratégias de potenciação mais bem estudadas.²

Antes da alteração da terapêutica, várias medidas devem ser tomadas, nomeadamente: reavaliação do diagnóstico, verificar a adequação do primeiro antidepressivo, tendo em conta o perfil clínico do doente, excluir possíveis patologias médicas ou psiquiátricas (exemplo: existência de depressão em doente com doença bipolar com ou sem diagnóstico prévio)⁵ como causa dos sintomas, verificar a correta adesão do doente à terapêutica (estima-se que a má adesão possa ser responsável por cerca de 20% dos casos de depressão resistente)⁵ e fazer a distinção entre a ausência de resposta à terapêutica e uma possível recidiva.⁶ Esta poderá ser avaliada pela realização de uma história clínica completa, na qual se pretende averiguar se o doente esteve, durante o tratamento, alguma vez em remissão.⁶ Deve ser garantida a administração da dose ótima do primeiro fármaco, pelo tempo necessário, isto porque muitos doentes irão necessitar de doses superiores à dose mínima recomendada⁵. No sentido de aumentar a tolerabilidade é importante o estabelecimento da dose adequada, definida como a menor dose eficaz que não causa efeitos secundários intoleráveis⁷.

A mudança de antidepressivo para outro da mesma classe é uma má escolha dentro do grupo dos tricíclicos, sendo uma melhor opção no caso dos SSRIs.⁵ Tem como vantagens o facto de se esperar que o perfil de tolerabilidade seja semelhante, a menor probabilidade de

interações farmacológicas, a melhor adesão (resultante da toma de um menor número de fármacos)^{6,15} e menores custos, em alguns casos. A alteração do fármaco poderá ser benéfica caso o doente não manifeste nenhuma melhoria sintomática com o fármaco corrente ou, por outro lado, apresente efeitos secundários significativos. Quando se opta pela estratégia de mudança de antidepressivo é necessário garantir que esta segunda intervenção terapêutica é mantida pelo mesmo tempo que a primeira, antes de avaliar a eficácia deste novo fármaco.¹⁶

As estratégias de potenciação (*augmentation*) podem ser adotadas logo no início do tratamento, com o objetivo de aumentar a rapidez no efeito dos antidepressivos e/ou a probabilidade de entrar em remissão, ou após o uso de um antidepressivo, quando o doente não entra em remissão (maioria dos casos).¹⁴ Atualmente defende-se que, na generalidade dos casos, os antipsicóticos atípicos devem ser considerados quando os doentes não respondem à monoterapia antidepressiva.¹⁷

A vantagem de se escolher uma estratégia de potenciação reside no facto de não ser eliminado o eventual benefício conseguido com o antidepressivo inicial, permitir a manutenção de um maior tempo com o mesmo antidepressivo e evitar os eventuais sintomas de privação que possam ocorrer aquando da mudança de antidepressivo.⁵ Por outro lado podemos associar um agente potenciador que, para além de ter efeitos benéficos no tratamento da depressão, nomeadamente, ao acelerar a melhoria clínica,⁵ poderá ainda ter interesse em termos de diminuição dos efeitos secundários do fármaco inicial.⁶ Por exemplo, se um doente revela sonolência ou fadiga devido à toma de um determinado antidepressivo, deverá ser escolhido um agente estimulante. Já se o doente experiencia insónia com a toma do antidepressivo, um sedativo será melhor opção. Porém, é necessário ter atenção à possibilidade dos efeitos secundários do primeiro fármaco persistirem ou serem acentuados pelo 2º fármaco (exemplo: administração de um agente sedativo a um doente que experiencia sonolência induzida pelo antidepressivo). Por outro lado, as estratégias de associação

medicamentosa têm a desvantagem de acarretar possíveis interações medicamentosas e problemas de adesão à terapêutica.^{5,6,15}

A definição da melhor altura para iniciar a terapêutica, com vista a mais rapidamente chegar à remissão, é um aspeto muito importante do tratamento.¹⁸ Esta parece estar relacionada com a fase inicial de aparecimento dos sintomas pois, após os primeiros 6 meses de doença, as taxas de remissão diminuem significativamente.⁵

Foi realizado um ensaio de larga escala (STAR*D) com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade das várias opções terapêuticas disponíveis para a depressão major.¹⁹

Os doentes que não entravam em remissão com a terapêutica inicial eram aconselhados a prosseguir para o nível seguinte.

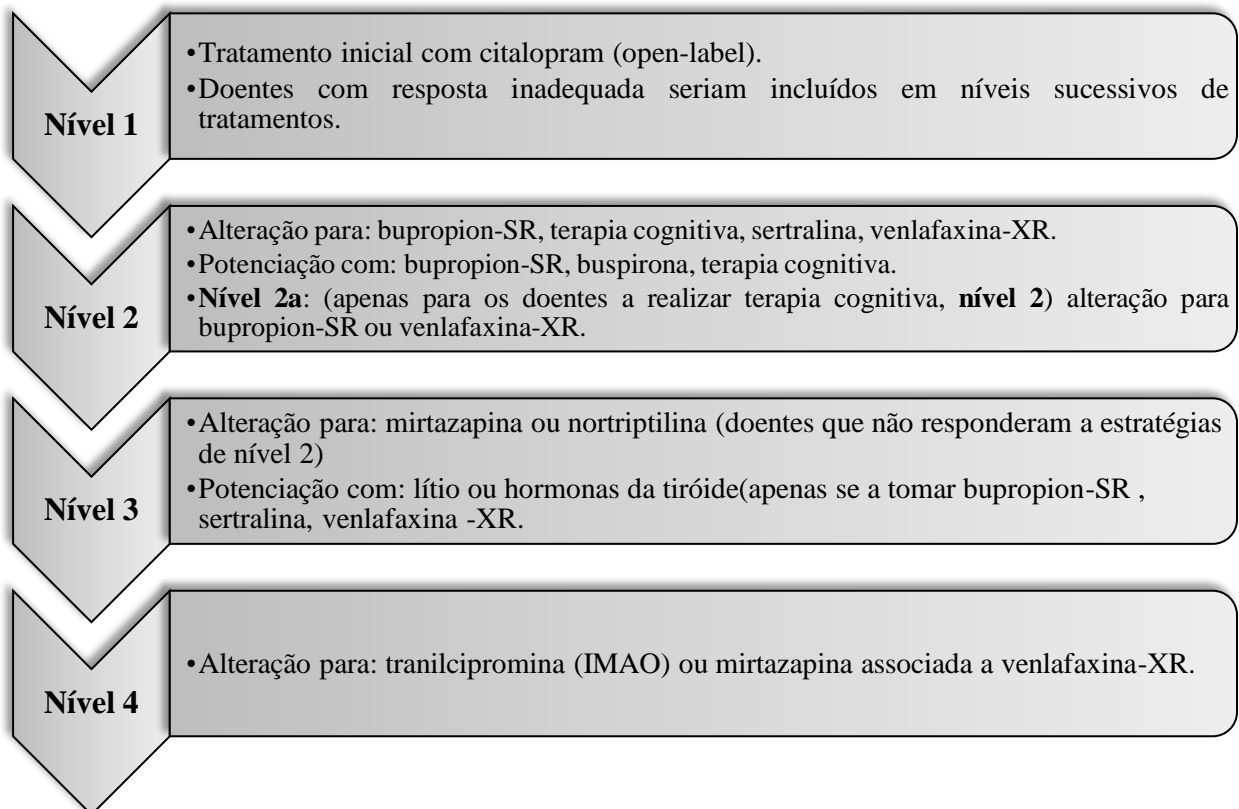


Figura 2. Algoritmo seguido no STAR*D.

Conclusões do estudo:

Taxas de remissão (score ≤ 7 na HAM-D) por nível de tratamento: nível 1 com 36.8%; nível 2 com 30.6%; nível 3 com 13.7%; nível 4 com 13.0%.¹⁹ As taxas de remissão foram superiores nos grupos com níveis terapêuticos inferiores. Os doentes que não entraram em remissão após 2 estratégias farmacológicas têm menor probabilidade de entrar em remissão no futuro.^{19,20} As taxas de intolerância foram maiores nos últimos níveis terapêuticos (3 e 4).¹⁹

Uma amostra destes doentes foi seguida durante 12 meses. Os doentes que tinham entrado previamente em remissão apresentaram melhor prognóstico do que os restantes, independentemente do número de passos necessários para a atingir. Há sugestão de que os doentes com um curso mais crónico da doença e com outras comorbilidades tenham uma menor probabilidade de entrar em remissão com o tratamento de fase aguda.¹⁹ A taxa de recaída ao longo deste período foi de 40.1% no grupo com apenas um nível terapêutico, de 55.3% no nível 2, de 64.6% no nível 3 e de 71.1% no nível 4,¹⁹ logo a maior taxa de recaída foi observada nos doentes que tinham realizado um maior número de passos terapêuticos.²¹ Na maioria dos casos esta ocorreu dentro deste período (12 meses), sendo que os doentes com dois ou mais passos terapêuticos apresentaram uma recaída após um período de tempo mais curto.

Este estudo veio salientar a importância do recurso a estratégias mais agressivas em fases mais precoces do tratamento (antes de chegar à cronicidade) de forma a obter maiores taxas de remissão e menores taxas de recaída.¹⁹

A ausência de um grupo controlo em cada nível terapêutico torna difícil saber se a melhoria clínica de cada doente se deve à alteração da terapêutica ou ao próprio efeito temporal.

Este ensaio demonstrou claramente a necessidade de serem desenvolvidas outras estratégias para o tratamento da depressão resistente, com o intuito de chegar à completa remissão da sintomatologia.

Relativamente a orientações para a prática clínica, sugere o seguinte esquema terapêutico: perante uma ausência de resposta ao tratamento antidepressivo inicial, o primeiro passo a seguir será otimizar a dose e a duração da terapêutica e, se o doente continuar a não responder, mudar para um antidepressivo de classe farmacológica diferente, antes de optar por estratégias de potenciação.

Atualmente, poucas variáveis individuais estão claramente relacionadas com a resposta clínica do doente, no entanto, situações como maior gravidade da doença, recorrência, número de hospitalizações, suporte social pobre, conflitos familiares, escolaridade baixa, dimensões da personalidade, ansiedade (que é altamente prevalente), poderão estar associadas e má resposta à terapêutica antidepressiva.¹⁵ Verificou-se que a resposta à terapêutica é significativamente maior em doentes que não possuem outras comorbilidades psiquiátricas.⁵

Comparou-se a incidência de efeitos adversos entre a associação de um fármaco ou mudança para outro fármaco, quando a monoterapia inicial não foi suficiente.²² Para avaliar a ocorrência de reações adversas recorreu-se à PRISE, que avalia a ocorrência de alterações em vários sistemas biológicos. Inicialmente defendia-se que a associação levaria a uma maior incidência de efeitos adversos comparativamente à alteração para um fármaco diferente. No entanto, verificou-se que a proporção de doentes que manifestaram efeitos secundários não diferiu significativamente entre os grupos, pelo que a incidência de efeitos secundários não parece ser um critério que confira orientação para a escolha de uma estratégia em detrimento da outra. Desta forma, na prática clínica a estratégia farmacológica a seguir deverá ser baseada no perfil de cada doente. Os principais efeitos secundários referidos foram:

dificuldades no sono, fadiga, cefaleias, ansiedade, dificuldades de concentração e agitação.

Uma limitação desta análise reside no facto de não distinguir entre os sintomas devidos ao tratamento e aqueles devidos à própria doença. É importante considerar que, caso o ensaio tivesse sido realizado com outros fármacos, as conclusões poderiam não ser as mesmas pois algumas associações levam a mais interações farmacológicas do que outras.

MECANISMO DE AÇÃO

Pensa-se que o mecanismo de ação dos antipsicóticos atípicos seja o principal responsável pela sua ação antidepressiva. Em termos gerais, uma atividade D_2 relativamente fraca e um potente antagonismo $5-HT_{2A}$ têm sido propostos como a base do mecanismo de ação destes fármacos. Além do fraco antagonismo D_2 (contrariamente aos típicos), exercem um bloqueio potente de recetores $5-HT_{2A}$ e $5-HT_{2C}$,¹⁷ estes últimos muito importantes no tratamento da depressão.²⁰ Apesar do antagonismo D_2 ser fraco, estes fármacos afetam a libertação pré-sináptica de dopamina.¹⁷

A clozapina é um bloqueador D_2 relativamente fraco. Quando administrada em doses terapêuticas liga-se preferencialmente aos recetores D_4 .²³

A risperidona tem elevada afinidade para os recetores α_2 -adrenérgicos, semelhante à sua afinidade para os recetores D_2 .¹⁶ É um antagonista dos recetores D_2 e $5-HT_{2A}$ e agonista dos recetores $5-HT_{1D}$.¹⁷ Em baixas doses exerce um maior antagonismo dos recetores $5-HT_{2A}$ do que dos recetores D_2 .²⁴ O recetor $5-HT_{2A}$ tem carácter excitatório e atua em oposição ao recetor pós-sináptico $5-HT_{1A}$. Assim o antagonismo $5-HT_{2A}$ poderá facilitar a atividade da serotonina nos terminais $5-HT_{1A}$.²⁴ A risperidona parece também conduzir a uma maior disponibilidade de noradrenalina a nível sináptico, ao bloquear a influência inibitória exercida

pelos autoreceptores adrenérgicos α_2 . Por outro lado, este fármaco poderá conduzir a aumento de libertação de 5-HT devido ao bloqueio α_2 adrenérgico nos terminais serotoninérgicos¹⁶.

Embora esta revisão incida, sobretudo, sobre o uso de antipsicóticos atípicos, na prática clínica, estes são frequentemente associados a SSRIs. Segue-se uma descrição sumária do mecanismo de ação dos SSRIs, de forma a clarificar os mecanismos subjacentes à eficácia da associação. Os SSRIs, em administração mantida, suprimem a atividade do *locus ceruleus*¹⁷ (principal fonte de noradrenalina) e, portanto, diminuem a libertação de noradrenalina, devido ao aumento da ativação pós-sináptica dos recetores 5-HT_{2A} localizados nos interneurónios inibitórios GABAérgicos, que inervam os neurónios noradrenérgicos. A diminuição da neurotransmissão noradrenérgica poderá explicar, em parte, a sua ação ansiolítica, mas por outro lado poderá produzir queixas de astenia.¹⁶ Fácil é entender que este não é um efeito que possa ser contrariado, por exemplo, pelo aumento da dose do fármaco. Assim, espera-se que os efeitos já referidos dos antipsicóticos atípicos contrariem aqueles efeitos, aumentando a neurotransmissão noradrenérgica. Se associarmos o bloqueio 5-HT_{2A} exercido pelos antipsicóticos atípicos a níveis mais elevados de serotonina através da inibição da sua recaptção (SSRIs) verifica-se um aumento dos níveis extracelulares de 5-HT, NA, e até mesmo de dopamina (efeito sinérgico).^{5,16} Parece existir um aumento da neurotransmissão envolvendo a noradrenalina quando se usa a combinação antipsicótico atípico e SSRI, sendo que os elevados níveis de noradrenalina mantêm-se aparentemente estáveis durante o tratamento. Este aumento na libertação de noradrenalina poderá favorecer a neurotransmissão serotoninérgica através da ativação dos recetores adrenérgicos α_1 pós-sinápticos excitatórios, localizados nos núcleos da rafe.¹⁸ Desta forma, uma associação de antidepressivo e antipsicótico atípico levará a efeitos antidepressivos que não ocorrem em monoterapia.²⁵

A associação olanzapina/ fluoxetina aumenta as concentrações sinápticas de dopamina e noradrenalina em modelos animais, sendo que nem a fluoxetina nem a olanzapina têm ações

dopaminérgicas ou noradrenérgicas proeminentes, ou seja, há uma ativação adicional da neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica frontal.⁸ A olanzapina não apresenta atividade α_2 adrenérgica.¹⁶ Assim, um doente que não responde à olanzapina poderá beneficiar de outro antipsicótico atípico que exerça bloqueio α_2 adrenérgico, dado o papel destes recetores na neurotransmissão envolvendo a noradrenalina e serotonina.

Os efeitos antidepressivos da quetiapina derivam do seu metabolito (*N-desalkyl quetiapina*),²⁶ um potente antagonista do transportador da noradrenalina. Adicionalmente, tanto a quetiapina como o seu metabolito são agonistas parciais do recetor 5-HT_{1A} e antagonistas dos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, o que contribui para os seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Tem baixa afinidade para os recetores α_2 -adrenérgicos e recetores da dopamina D₂. A afinidade do seu metabolito para os recetores H₁ poderá aliviar a ansiedade e agitação.²

Tendo em conta que na depressão parece existir uma hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-supra renal, um efeito antidepressivo adicional da quetiapina poderá estar relacionado com a menor ativação deste eixo.²⁷ Num estudo duplamente cego, desenvolvido por Cohrs et al,²⁸ verificou-se que a quetiapina diminuiu a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-supra renal em voluntários saudáveis. Observou-se uma redução marcada dos níveis de ACTH e cortisol, com o uso de quetiapina ou olanzapina, mas não com o uso de haloperidol. Visto que, tanto a quetiapina como a olanzapina exercem um bloqueio potente do recetor 5-HT₂ (contrariamente ao haloperidol), pode-se inferir que a redução significativa da secreção de ACTH e cortisol deverá estar relacionada essencialmente com a sua atividade antiserotoninérgica, embora o bloqueio adrenérgico e histaminérgico possa desempenhar algum papel adicional.²⁸ Desconhece-se se esta redução na atividade do eixo se mantém perante uma administração prolongada de quetiapina ou olanzapina.²⁸ A *down-regulation* do eixo tem relevância clínica, pois os glucocorticoides desempenham um papel importante a

nível das funções cognitivas e memória. Verificou-se que a diminuição terapêutica dos níveis de cortisol na Doença de Cushing conduziu a uma melhoria nas funções cognitivas. Assim, as propriedades da quetiapina e da olanzapina relacionadas com a diminuição do cortisol poderão ser clinicamente relevantes no tratamento da depressão, com melhoria da sintomatologia negativa e dos défices cognitivos.²⁸

No entanto, são necessários mais estudos que confirmem a relevância clínica da diminuição do cortisol como resposta à administração de antipsicóticos atípicos, em doentes com depressão major.

A ziprasidona tem a particularidade de ser um potente agonista parcial dos recetores 5HT_{1A},¹⁷ além de ser um antagonista D₂/5-HT_{2A}/5-HT_{2C}/5-HT_{1D}.²⁹ Espera-se que produza um efeito ansiolítico de forma semelhante à buspirona. O agonismo 5-HT_{1A} facilita a libertação frontal de dopamina e noradrenalina. O antagonismo 5-HT_{1D} produz um aumento na libertação pré-sináptica de serotonina.²⁵ Pelo seu mecanismo de ação único parece ser útil em associação a antidepressivos no tratamento da depressão major.²⁹

Assim como a ziprasidona, o aripiprazol é um agonista parcial dos recetores 5-HT_{1A}.²⁵ A ativação deste recetor leva a diminuição da libertação de serotonina, mas com aumento da norepinefrina e dopamina no córtex frontal e núcleo accumbens que parece estar relacionado com uma melhoria na atenção e motivação,¹⁷ bem como nos sintomas de ansiedade, depressão, agitação e insónia,²⁵ além da menor probabilidade para o aparecimento de sinais e sintomas extrapiramidais.

O aripiprazol é também agonista parcial do recetor da dopamina D₂/D₃,²⁵ com propriedades de agonismo e antagonismo neste recetor. Em situações em que a neurotransmissão dopaminérgica está diminuída, como em alguns doentes com depressão, o aripiprazol poderá elevar a concentração de dopamina e, assim, contribuir para produzir uma atividade antidepressiva. O aripiprazol poderá aumentar o efeito dos SSRIs ao reverter a

inibição noradrenérgica neuronal induzida pelos SSRIs através do seu antagonismo 5-HT_{2A}.¹⁶ Tem afinidade moderada para os recetores D₄, 5-HT_{2C}, 5-HT₇, α_1 adrenérgicos e H₁.¹² Sem afinidade considerável para os recetores muscarínicos colinérgicos, daí que possa ter menos efeitos adversos relacionados com estes recetores.¹²

O amissulpride exerce um bloqueio seletivo dos recetores D₂/D₃. Se administrado em baixas doses (50mg), bloqueia preferencialmente recetores D₂/D₃ pré-sinápticos, facilitando a neurotransmissão dopaminérgica.³⁰ Em doses mais elevadas (400-1200mg) atua em recetores D₂/D₃ pós-sinápticos localizados na região límbica e nas áreas pré-frontais, levando a uma inibição dopaminérgica seletiva.³¹ Este fármaco parece ser um potente antagonista competitivo dos recetores 5-HT_{7a}, os quais têm um papel importante na regulação do ritmo circadiano, humor, padrão de sono, termorregulação e comportamentos depressivos.³² Apresenta um perfil farmacológico semelhante ao dos antipsicóticos típicos, pelo facto de exercer um elevado bloqueio D₂ e baixa afinidade para os recetores 5-HT_{2A}, mas em termos de efeitos terapêuticos é considerado um antipsicótico atípico.³²

Os antipsicóticos atípicos têm ainda a capacidade de promover neurogénese, a qual no hipocampo poderá ser responsável por alguns dos seus efeitos antidepressivos.¹⁴ O hipocampo tem um papel importante no processo de aprendizagem e memorização, conhecimento, regularização do humor e resposta ao stress.³³ Algumas doenças do foro psiquiátrico são caracterizadas por uma diminuição na estrutura e função do hipocampo, nomeadamente, a depressão major, o síndrome de stress pós-traumático, a esquizofrenia e a doença de Alzheimer. Clinicamente esta alteração a nível do hipocampo manifesta-se por défices de aprendizagem, memória e alterações do humor. A melhoria clínica nestas doenças traduz-se por uma diminuição ou reversão das alterações a nível do hipocampo. Assim, a resposta à terapêutica antidepressiva está na dependência da multiplicação neuronal.³³ O hipocampo tem capacidade para originar novos neurónios ao longo da vida, mas esta é restrita à zona

subgranular do giro denteado.³³ O *stress* psicossocial parece diminuir a neurogênese do hipocampo através da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-supra renal. Outros reguladores negativos da neurogênese são o consumo de álcool e drogas, bem como a própria idade.³⁵ Observou-se que a neurogênese induzida pelos antipsicóticos atípicos ocorre, sobretudo, na região subgranular do hipocampo.³⁵ Estudos demonstraram que os sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos influenciam positivamente os mecanismos de proliferação celular, visto que lesões que comprometam estes sistemas conduzem a uma diminuição dos níveis de proliferação. Desta forma, a elevação dos níveis extracelulares de serotonina e noradrenalina, através da inibição da sua recaptação, leva a um aumento nos fatores tróficos, os quais têm um papel central na regulação da proliferação celular, com ativação de cascatas que culminam no aumento da neurogênese. Pelo facto dos antipsicóticos raramente exibirem uma especificidade para determinado recetor e, mais frequentemente, terem afinidade para várias classes de recetores, é provável que este mecanismo envolva ainda outros neurotransmissores.³⁵

Experiências em modelos animais sugerem que a quetiapina restaura a diminuição da neurogênese observada perante *stress* mantido, pois favorece a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), tal como a olanzapina.³⁶ Desta forma, os antipsicóticos atípicos parecem exibir uma ação neuroprotectora. Um estudo comparativo entre a olanzapina e a risperidona em modelos animais, constatou que a olanzapina, ao contrário da risperidona, levava a um aumento na proliferação celular nas zonas subventricular e córtex pré-frontal.³⁴

SONO

A arquitetura do sono está geralmente alterada na depressão com diminuição da latência do sono REM e de estádios mais profundos do sono (3 e 4). Os antipsicóticos atípicos aumentam estes parâmetros através do bloqueio dos recetores 5-HT_{2A}.⁴ Assim, para além de melhorarem a qualidade do sono dos doentes, atuam através do restabelecimento do sono profundo, necessário para a ação reparadora do sono sobre as funções do organismo.¹⁶

Em doentes medicados com um SSRI, a administração aguda de olanzapina aumenta a duração do sono, bem como o sono de ondas lentas.³⁷ Os efeitos tornaram-se evidentes após a primeira semana de terapêutica, e mantiveram-se durante as 3 semanas seguintes.

CLOZAPINA

Devido a problemas relacionados com a sua toxicidade não tem sido incluída em ensaios realizados em doentes com depressão major resistente.²⁵

RISPERIDONA

O primeiro relatório publicado sobre a eficácia dos antipsicóticos atípicos como adjuvantes na depressão major resistente foi com o uso de risperidona, em 1999 quando Ostroff e Nelson²⁴ utilizaram a risperidona para tratar 8 doentes com depressão major resistente a um SSRI. Observou-se uma rápida melhoria, mesmo com doses baixas. Em geral, foi bem tolerada.

Recomenda-se a consulta da tabela 1 para análise dos dados dos seguintes ensaios:

No ensaio desenvolvido por Hirose & Ashby³⁸ pretendia-se avaliar se a associação de risperidona levaria a uma maior rapidez na resposta e a taxas de remissão mais elevadas. Com o uso de fluvoxamina associada a risperidona como terapêutica inicial na depressão major, concluiu-se que as taxas de remissão foram, em geral, superiores àquelas conseguidas com o uso de SSRI em monoterapia. A associação mostrou-se útil nos doentes em que é imperativa uma resposta rápida ao tratamento.

A frequência de efeitos adversos foi consideravelmente baixa, sendo que nenhum doente manifestou efeitos extrapiramidais, náuseas ou vômitos. A fluvoxamina está, geralmente, associada a náuseas e vômitos, pelo que se pode inferir que a sua ausência poderá decorrer do efeito antiemético da risperidona. A associação foi bem tolerada.

Rapaport et al.³⁹ publicaram o maior ensaio já realizado com o intuito de avaliar o uso de risperidona no tratamento de depressão resistente. Pretendia-se avaliar a eficácia a curto prazo do uso de risperidona como adjuvante de um SSRI, bem como verificar os benefícios a longo prazo da risperidona em termos de manutenção do efeito conseguido comparativamente à monoterapia antidepressiva. Inicialmente defendia-se que a manutenção de risperidona levaria a uma menor taxa de recaída do que o uso de placebo. Foram selecionados 489 doentes com depressão major, com score HAM-D \geq 20 e história de não resposta a 1 a 3 tratamentos. Ensaio composto por 3 fases. Numa primeira fase, os doentes foram medicados com citalopram (20-60 mg/dia), durante 4-6 semanas, para confirmar a existência de não resposta a um SSRI. Completaram esta fase 445 doentes. Os que revelaram uma melhoria superior a 50% foram excluídos e não prosseguiram para a segunda fase. Os 386 doentes que não responderam ou responderam parcialmente (redução inferior a 50% no score HAM-D) foram tratados abertamente com risperidona (0.25-2.0mg/dia), em associação ao citalopram, também durante 4-6 semanas, para avaliar os benefícios do uso de risperidona adjuvante. Completaram esta fase 348 doentes. Constatou-se que os scores MADRS usados para analisar a severidade dos sintomas depressivos tinham diminuído nos doentes a receber a risperidona como adjuvante. Destes doentes, 243 entraram em remissão (definida por um score \leq 7 na HAM-D ou score CGI de 1 (não doente) ou 2 (doença ligeira) e 241 foram selecionados de forma duplamente cega para continuar com citalopam e risperidona ou citalopram e placebo, durante 24 semanas.

Nesta fase do ensaio, o primeiro resultado analisado foi o tempo para recaída, definido por um score CGI-C de 6 (agravamento significativo) ou 7 (agravamento muito significativo), um score HDRS \geq 16, descontinuação devida a não resposta, ideação suicida ou autoagressão. Os doentes que apresentavam critérios de recaída foram medicados abertamente com risperidona até ao final das 24 semanas. Aqueles medicados com a associação que incluía

risperidona apresentaram um período médio para recaída superior àqueles a tomar placebo (102 dias vs 85 dias, respetivamente). Já as taxas de recaída foram semelhantes: 53.3% no grupo a tomar a associação e 54.6% no grupo a tomar apenas citalopram, com maior probabilidade de recaída nos doentes com ausência de resposta completa à toma de citalopram na primeira fase do ensaio. Os doentes que manifestaram uma resposta completa parecem ser os que mais beneficiam da manutenção da terapêutica com risperidona, devido ao maior atraso no aparecimento de recaída.

Efeitos secundários geralmente de gravidade ligeira. Os mais comuns (em ambas as fases de tratamento com risperidona) foram cefaleias, náuseas, xerostomia, insónia, sonolência, diarreia, tonturas, obstipação, fadiga, tremor, aumento de peso (superior a 7% peso inicial) e aumento de apetite. Sem alterações nos sinais vitais ou ECG. Única alteração laboratorial relevante foi o aumento da prolactina no final do ensaio. Galactorreia descrita em 2.5% dos doentes a tomar risperidona e em nenhum dos doentes a tomar placebo. Sem referência a nenhum efeito secundário inesperado.

Portanto, o uso de risperidona numa primeira fase traduziu-se numa maior taxa de resposta comparativamente ao uso de citalopram em monoterapia, no entanto não foi observado benefício com o seu uso a longo prazo. A terapêutica adjuvante com risperidona parece ser uma estratégia segura e bem tolerada.

Num ensaio descrito por Mahmoud et al,⁴⁰ 463 doentes foram tratados com uma dose otimizada de antidepressivo, em 60% dos casos um SSRI, durante 4 semanas, para confirmar a resistência a monoterapia antidepressiva. Os 274 doentes que não responderam foram selecionados para receber risperidona ou placebo em associação ao antidepressivo inicial, durante mais 6 semanas. Em alguns doentes, a dose de risperidona foi duplicada ao fim de 4 semanas. Na sua maioria eram doentes com um longo curso da doença. Observou-se uma melhoria significativa a partir da primeira semana, que pareceu tornar-se mais evidente ao

longo do tratamento. As taxas de abandono do ensaio foram de 19.0% (26 doentes) no grupo a tomar risperidona e de 12.2% (16 doentes) no grupo a tomar placebo.

Concluiu-se, assim, que a risperidona em baixa dose, é eficaz na melhoria dos sintomas depressivos em doentes com resposta parcial à terapia antidepressiva.

No ensaio de Keitner et al⁴¹ foram selecionados doentes com depressão unipolar não psicótica, e sem resposta ou com resposta parcial ao tratamento com um antidepressivo durante 5 semanas. Consideraram-se vários antidepressivos diferentes, de forma a adequar o ensaio à prática clínica. Os doentes foram selecionados aleatoriamente para receber risperidona ou placebo durante 4 semanas. As diferenças tornaram-se evidentes após 2 semanas de início da fase duplamente cega, com taxas de remissão (avaliadas pela escala MADRS) de 37.3% no grupo a tomar risperidona e apenas 15.6% no grupo a tomar placebo. Desta forma, o uso de risperidona como adjuvante traduziu-se num rápido início de ação, e com resultados no final do ensaio superiores ao placebo. Os doentes no grupo a tomar risperidona apresentaram uma melhoria do estado geral relativamente ao grupo placebo, sem diferenças relativamente à incidência de efeitos adversos, embora fosse observada uma maior tendência para ganho ponderal no grupo a tomar risperidona. Não foram detetados efeitos extrapiramidais, no entanto, note-se que foi usada uma baixa dose e o ensaio foi de curta duração. A sua curta duração, bem como baixo número de participantes, tornou difícil o estabelecimento da eficácia da risperidona na manutenção da remissão e prevenção de recaídas.

Num outro ensaio pretendia-se avaliar a eficácia da terapêutica adjuvante com risperidona no atraso da recaída em doentes idosos com depressão major e com história de falência a, pelo menos, um antidepressivo no episódio atual.⁴² Doentes com idade igual ou superior a 55 anos foram sujeitos a uma cuidadosa avaliação, dado o maior risco de efeitos adversos, tais como, discinesia tardia e morte. Numa primeira fase foram sujeitos ao

tratamento com citalopram durante 4-6 semanas. No final desta fase observou-se uma redução no score MADRS de 2.9 pontos. Os 93 doentes que não responderam (<50% melhoria no score HAM-D) a esta primeira fase foram tratados com risperidona durante 4-6 semanas. No final desta segunda fase, observou-se uma redução no score MADRS de 18.1 pontos, porém, devido à curta duração da monoterapia com citalopram, não foi possível estabelecer se esta melhoria se devia à associação de risperidona ou aos próprios efeitos do citalopram. Visto que a melhoria foi substancialmente maior nesta segunda fase, provavelmente seria devida à associação de risperidona. Do grupo de doentes incluídos nesta segunda fase, 68% (63 doentes) entraram em remissão (score HAM-D \leq 7 ou score CGI-S de 1 ou 2), sendo aleatoriamente selecionados para realizar tratamento de manutenção com risperidona e citalopram ou citalopram e placebo por 24 semanas. Após esta fase de manutenção avaliou-se o período de tempo até à ocorrência de recaída. Aproximadamente 40% dos doentes que realizaram tratamento de manutenção com risperidona e 30% dos doentes com placebo não tiveram nenhuma recaída no período de 6 meses. A risperidona foi, em geral, bem tolerada. Concluiu-se que a risperidona poderá ser eficaz tanto como terapêutica de potenciação da resposta antidepressiva, como adjuvante no tratamento de manutenção.

A dose habitualmente usada é de 1-3 mg, via oral, 1-2 vezes ao dia.⁴³ É recomendável fazer um aumento progressivo da dose de 1mg/dia. No entanto, são ainda necessários mais estudos no sentido de se estabelecer a melhor dose no tratamento da depressão major resistente, bem como a duração do tratamento. Tendo em conta que nos vários ensaios referidos não foi sempre usado o mesmo antidepressivo, não é possível fazer inferências sobre a melhor combinação existente.⁴³

Principais efeitos secundários da risperidona:⁴³ cafaletias, xerostomia, aumento do apetite e ganho ponderal (definido por um aumento superior a 7% do peso no início do ensaio), obstipação.⁴¹ Tem também sido associada ao aparecimento de obesidade,

dislipidemia e diabetes.⁴⁴ Segundo Mahmoud et al⁴⁰ a taxa de interrupção devida ao aparecimento de efeitos adversos foi superior no grupo a tomar risperidona, destacando-se a maior incidência de sonolência, mal-estar, ganho ponderal, distúrbios de atenção, depressão, insônia e ataques de pânico. Tendo em conta os ensaios referidos a taxa de efeitos extrapiramidais foi considerada baixa e dose-dependente.

Fármaco (s)	Número de doentes	Desenho	Duração (semanas)	Dosagem (mg/dia)	Resultados	Ref
Risperidona + Fluvoxamina	36	OL	6	Fluvoxamina: 50-150 Risperidona: 0.5-1	Trinta doentes completaram o ensaio. 76% entraram em remissão ($\geq 75\%$ redução no score HAM-D). Resposta em 17% (50-74% de redução no score HAM-D). 7% dos doentes não responderam.	38
Risperidona + Citalopram vs Placebo + Citalopram	489	OL/DC	24	Risperidona: 0.25-2.0 Citalopram: 20-60	Risperidona mais eficaz como adjuvante da terapêutica de fase aguda. Sem benefícios comparativamente ao placebo na prevenção de recaídas a longo prazo.	39
Risperidona + Antidepressivo vs Placebo + Antidepressivo	274	DC	6	Risperidona: 1-2	No final da 6ª semana a taxa de remissão com a risperidona foi de 24.5% vs 10.7% com placebo; a taxa de resposta foi de 46.2% e 29.5%, com a risperidona e placebo, respetivamente. No final do ensaio a diminuição no score HAM-D foi superior com a risperidona (10.8 vs 8.2 com placebo). Taxas de remissão ($MADRS \leq 7$) superiores com risperidona: 24.5 vs 10.7 com placebo.	40
Risperidona + Antidepressivo vs Placebo+ Antidepressivo	97	DC	4	Risperidona: 0.5-3.0	Taxa de remissão (score $MADRS \leq 10$) no final do ensaio superior no grupo a tomar risperidona (51.6% vs 24.2% no grupo placebo). Taxa de resposta de 54.8% no grupo a tomar risperidona vs 33.3% no grupo placebo. As diferenças na resposta tornaram-se evidentes após a	41

					primeira semana (24.2% vs 6.1% nos grupos risperidona e placebo, respetivamente).	
Risperidona + Citalopram vs Citalopram + Placebo	63	DC	24	Risperidona: 0,25-1 Citalopram: 20-40	Embora as taxas de recaídas fossem semelhantes (56% com risperidona e 65% com placebo), o período de tempo para essa recaída foi diferente (105 com risperidona vs 57 com placebo).	42

Tabela 1. Ensaio realizado com a risperidona como adjuvante do tratamento antidepressivo.

OLANZAPINA

A associação olanzapina/fluoxetina traduziu-se em melhores resultados do que qualquer um destes fármacos em monoterapia.¹⁷ Foi aprovada pela FDA em 2009 para uso na terapêutica de fase aguda da depressão major resistente.¹¹

Recomenda-se a consulta da tabela 2 para análise dos dados dos ensaios referidos.

Estudo duplamente cego, conduzido por Shelton et al⁴⁵ e realizado em doentes com depressão major recorrente e com história de resistência prévia a dois antidepressivos, um deles não SSRI. Numa primeira fase realizaram um tratamento *open-label* com fluoxetina (60mg/dia) durante 6 semanas. Os 28 doentes que não responderam a esta primeira fase foram aleatoriamente selecionados para continuar a terapêutica com fluoxetina, fluoxetina e olanzapina ou apenas olanzapina. Os selecionados para tomar apenas olanzapina cessaram a toma de fluoxetina no mesmo dia que iniciaram a olanzapina. A resposta ($\geq 50\%$ melhoria) tornou-se evidente após uma semana de tratamento,²⁵ refletindo um rápido início de ação. Verificou-se uma diminuição de 13.6 no score MADRS no grupo que realizou a terapêutica combinada. Os grupos que realizaram olanzapina ou fluoxetina em monoterapia registaram uma descida de apenas 2.8 e de 1.3 pontos, respetivamente. As taxas de remissão são referidas na tabela.

Bom perfil de tolerância. Apenas um doente interrompeu o tratamento devido a efeitos secundários. Principais efeitos secundários: sonolência, aumento do apetite, astenia, ganho ponderal (maior com o uso de olanzapina, tanto em monoterapia como em associação), cefaleias, xerostomia e nervosismo. Sem alterações analíticas ou nos parâmetros vitais; sem diferenças relativamente à incidência de efeitos extrapiramidais. Portanto, segundo este ensaio a associação tem maior eficácia do que a monoterapia, provavelmente devido a um sinergismo farmacodinâmico. O baixo número de participantes limita a interpretação dos resultados.

Já no segundo ensaio conduzido por Shelton et al⁴⁶ foram selecionados doentes com depressão major (de acordo com os critérios DSM-IV), com score MADRS \geq 20 e com história de resistência a, pelo menos, um SSRI. Pretendia-se comparar o uso de olanzapina/ fluoxetina com o de nortriptilina. Numa primeira fase os doentes foram tratados com nortriptilina *open-label* durante 7 semanas. Os 500 doentes que não responderam (melhoria inferior a 30% no score MADRS) prosseguiram para a segunda fase do ensaio, onde foram aleatoriamente selecionados para continuar a terapêutica com um dos seguintes esquemas terapêuticos: nortriptilina, olanzapina e placebo, fluoxetina e placebo ou associação OLF, durante 8 semanas. Em termos de medicamentos com atividade primária no SNC, foi permitido o uso de lorazepam (\leq 2mg/dia) para controlo da ansiedade, administrado apenas quando a sintomatologia do doente o justificasse. A resposta seria positiva caso se verificasse uma redução superior a 50% no score MADRS. A entrada em remissão foi definida por dois scores MADRS \leq 8 consecutivos. Por outro lado, a recaída seria definida por 2 scores consecutivos MADRS \geq 16, após entrada em remissão. Apenas se constatou que a associação OLF levava a efeitos clínicos mais rápidos, com melhoria observada pela 2^a semana, sendo esta mantida até ao fim do ensaio. Apesar do que se podia esperar, não foram detetadas diferenças significativas entre os grupos no fim do ensaio, em termos de resposta, remissão e recaída. Porém a rapidez verificada com a associação OLF tem carácter vantajoso.

A incidência de efeitos secundários foi semelhante entre os vários grupos. No grupo a tomar a associação, os efeitos secundários mais comuns (presentes em \geq 10% doentes) foram: astenia, sonolência, aumento de peso, aumento de apetite, cefaleias, ansiedade, tremor, nervosismo, insónia e náuseas. O aumento de peso foi mais evidente nos grupos a tomar OLF e olanzapina em monoterapia. Nos grupos a tomar OLF observou-se ainda uma maior incidência de elevação do colesterol plasmático e elevação da prolactina.

Algumas limitações do ensaio: quando a resposta dos doentes a tomar OLF ou nortriptilina se tornou semelhante, estes já estavam a realizar a nortriptilina há 12 semanas, tempo muito superior ao da toma da associação. A própria duração da primeira fase poderá não ter sido suficiente para que se verificasse o efeito da nortriptilina em todos os doentes. Uma maior duração desta fase poderia ter levado à exclusão de um maior número de doentes, que haviam respondido. No que toca aos critérios de admissão, é apenas referida história de resistência a um SSRI tomado durante 4 semanas, que poderá ter ocorrido neste ou em qualquer outro episódio, pelo que, podem ter sido incluídos doentes que não eram realmente resistentes. Por outro lado, o tempo de toma deste SSRI parece ser limitado, tornando difícil distinguir entre uma resposta e uma não resposta.

Num ensaio desenvolvido por Corya et al⁴⁷ foram selecionados doentes com depressão major, num primeiro episódio ou recorrente e com história de resistência prévia a um SSRI (mais que 6 semanas de terapêutica). Realizaram, numa primeira fase, tratamento com venlafaxina durante 7 semanas. Os doentes com melhoria inferior a 30% no score MADRS passavam à fase seguinte e continuavam a terapêutica num dos seguintes regimes: venlafaxina em monoterapia, associação OLF, fluoxetina em monoterapia, ou olanzapina também em monoterapia, durante 12 semanas. Não foram detetadas diferenças em termos de adesão entre os grupos. Não se registaram diferenças significativas ao fim das 12 semanas, embora estas estivessem patentes nas semanas 1 a 6 (com superioridade para a combinação). Com base nestes resultados, a hipótese inicial, que defendia a superioridade da associação relativamente às estratégias de monoterapia, não se confirmou. Registou-se alguma superioridade para a associação (diminuição de 14.1 pontos) comparativamente ao uso de olanzapina em monoterapia (diminuição de 7.7 pontos). Contudo, este ensaio poderá ter incluído um número significativo de doentes que não sofriam de depressão resistente, quando comparado aos

ensaios anteriores e poderá apresentar alguns dos problemas previamente descritos para o ensaio anterior.

Num outro ensaio desenvolvido por Corya et al,⁴⁸ 560 doentes com depressão major com ou sem história de resistência foram tratados com olanzapina/fluoxetina *open-label*, durante 76 semanas. Os doentes com depressão resistente (145) apresentavam história de não resposta a 2 ou mais antidepressivos de classes farmacológicas diferentes. A avaliação da eficácia da terapêutica foi realizada com base no score MADRS e CGI-S. Em ambos os grupos foi observada melhoria clínica na primeira semana (com diminuição de 33% no score MADRS médio), que se tornou mais evidente ao longo do ensaio. A taxa de remissão foi maior no grupo sem história de resistência (60.7% vs. 44.1%). O período até se obter uma resposta clínica positiva e entrar em remissão foi também menor no grupo sem resistência. No fim do ensaio e, tendo em conta o grupo de remitentes, 12.1% dos doentes com depressão major e 25.0% dos com depressão major resistente sofreram uma recaída (definida por um score MADRS \geq 16 em quaisquer duas visitas após a entrada em remissão). O tempo até à recaída foi menor no grupo com história de resistência. De uma forma geral, o grupo com história de resistência foi mais difícil de tratar. Porém, os resultados deste ensaio têm limitações, pois apenas 25.5% (143) dos doentes o completaram.

A associação foi bem tolerada. Os principais efeitos secundários referidos neste grupo foram: sonolência (56%) e ganho ponderal (40%), este último não relacionado com a dose de olanzapina.

Nos vários ensaios referidos anteriormente foram observados outros efeitos secundários, com maior incidência nos grupos a tomar olanzapina/fluoxetina, nomeadamente, aumento do colesterol e triglicéridos séricos, elevação da prolactina sérica e da glicémia plasmática. Pelo contrário, não foram identificados efeitos extrapiramidais significativos.

Nos vários ensaios referidos anteriormente a taxa de desistência devido a efeitos secundários foi maior no grupo a tomar olanzapina e fluoxetina, comparativamente aos grupos a tomar fluoxetina ou olanzapina em monoterapia.¹⁸ As menores taxas de interrupção foram verificadas em doentes que tomaram o mesmo antidepressivo ao longo do ensaio.

São necessários estudos a longo prazo, que esclareçam, os efeitos da associação fluoxetina/olanzapina nos marcadores de risco cardiovascular, tais como, ganho ponderal, resistência à insulina, alterações na glicémia e dislipidémia.¹⁸ O perfil de efeitos adversos da associação é semelhante ao da olanzapina em monoterapia, facto que poderá limitar o uso da associação no tratamento de longa duração de doentes com depressão major resistente. A análise comparativa entre a olanzapina e outros adjuvantes, com um melhor perfil de tolerabilidade, será importante para clarificar o seu real papel enquanto adjuvante da terapêutica antidepressiva.⁴⁹

A dose ótima de olanzapina ainda não está definida, bem como o tempo de duração da terapêutica, quando esta é usada em associação.¹⁸

Fármaco (s)	Número de doentes	Desenho	Duração (semanas)	Dosagem (mg/dia)	Resultados	Ref
Olanzapina+ Fluoxetina vs Olanzapina vs Fluoxetina	28	DC	8	Olanzapina:5-20 Fluoxetina: 20-60	Resultados superiores com a associação olanzapina/fluoxetina: taxa de remissão de 60% (score HAM-D \leq 7.), comparativamente à fluoxetina (20%) e olanzapina (25%). Melhoria significativa com após a 1ª semana de terapia combinada.	45
Olanzapina+ Fluoxetina vs Nortriptilina vs Olanzapina	500	DC	8	Olanzapina: 6-12 Fluoxetina: 25-50 Nortriptilina: 25-175	Rápida eficácia da associação OLF, com redução de 6.9 no score MADRS na primeira semana de tratamento vs 3.78 com nortriptilina. Sem diferença significativa no fim do ensaio: score MADRS no grupo OLF de 8.71, no grupo a tomar apenas olanzapina de 6.95, no grupo com fluoxetina de 8.51 e no grupo com nortriptilina de 7.46.	46
Olanzapina+ Fluoxetina vs Fluoxetina vs Olanzapina vs Venlafaxina	483	OL	12	Olanzapina: 1, 6, 12 Fluoxetina: 5-50 Venlafaxina: 75-375	Verificou-se que 365 (75.6%) doentes completaram o ensaio. Diminuição no score MADRS nas semanas 1 a 6 de 7.2 no grupo a tomar OLF, de 4.8 no grupo apenas com olanzapina, de 4.7 no grupo apenas com fluoxetina e de 3.7 no grupo com venlafaxina. Taxas de remissão: OLF 29.9%; olanzapina 13.6%; fluoxetina 17.9%; venlafaxina 22.4%. Eficácia similar no fim do ensaio, com diferença significativa apenas em relação ao uso de olanzapina em monoterapia.	47

Olanzapina+ Fluoxetina vs Olanzapina vs Fluoxetina	605	DC	8	Olanzapina: 6 Fluoxetina: 50	<p>Constatou-se que 441 doentes completaram as 8 semanas. Com o uso da associação obteve-se uma taxa de resposta de 40.4% e de remissão de 27.3%. Eficácia superior quando comparada às estratégias de monoterapia, onde se observou uma taxa de resposta de 29.6% com a fluoxetina e de 25.9% com a olanzapina e taxa de remissão de 16.7% e 14.7%, respetivamente.</p> <p>Menor latência com o uso da associação para se observar uma resposta e remissão.</p> <p>O grupo a tomar fluoxetina registou a menor taxa de abandono devido a efeitos secundários.</p>	50
Fluoxetina + Olanzapina	560	OL	76	Fluoxetina: 25-75 Olanzapina: 6-18	<p>No fim do estudo observou-se uma diminuição no score da MADRS de 22.3 pontos nos doentes com depressão major sem resistência e de 19.2 nos doentes com depressão resistente. Considerando a amostra geral, 62% responderam à terapêutica (50% de redução no score MADRS), e 56% entraram em remissão (score MADRS ≤8 em duas visitas consecutivas).</p>	48

Tabela 2. Ensaio realizado com a olanzapina como adjuvante da terapia antidepressiva.

QUETIAPINA

A quetiapina foi aprovada pela FDA como adjuvante no tratamento da depressão major desde Dezembro de 2009, na forma quetiapine XR- extended release.^{51,52}

Dose terapêutica recomendada de 300 a 600mg/dia, com dose mínima de 150 mg/dia e máxima de 800 mg/dia.²

Recomenda-se a leitura da tabela 3 para análise dos dados dos ensaios seguintes.

Segud et al²⁷ pretendiam avaliar a eficácia da associação de quetiapina ao tratamento antidepressivo, em doentes com depressão resistente. Catorze doentes completaram as 20 semanas de tratamento. Observou-se uma redução significativa no score HAM-D após 4-5 semanas de tratamento. Também foi observada uma melhoria na qualidade do sono após 2 semanas. Concluiu-se que a associação de quetiapina acarreta efeitos benéficos e seguros no tratamento de doentes com depressão resistente.

Um estudo aberto desenvolvido por Baune et al,⁵³ indica que a quetiapina poderá ter vantagens no tratamento da depressão unipolar resistente, visto estar associada a melhoria na qualidade do sono e nos sintomas depressivos, quando usada como adjuvante. A melhoria foi observada especialmente nas semanas 3 e 4 (quando se prescreveu doses mais elevadas). Após 2 semanas de tratamento observou-se uma diminuição na sonolência diurna, mesmo com doses elevadas de quetiapina, apesar das suas propriedades sedativos. As suas propriedades de modificador e indutor do sono estão relacionadas com o seu mecanismo de ação, que inclui atividade antihistamínica, antidopaminérgica e antiadrenérgica. Porém, quando comparada com placebo, os doentes medicados com quetiapina apresentaram maiores taxas de xerostomia e sedação, mas ambos os tratamentos foram, aparentemente, bem tolerados.

Num ensaio desenvolvido por McIntyre et al⁵⁴ foram selecionados 58 doentes com depressão major e com queixas de ansiedade que não tinham respondido completamente ao tratamento com SSRI ou venlafaxina, para receber placebo ou quetiapina como adjuvante, durante 8 semanas. Os doentes mantiveram o antidepressivo inicial, na mesma dose. Para além desta medicação, não foram permitidos ansiolíticos ou outros antidepressivos. A melhoria sintomática (tanto a nível de sintomas depressivos como ansiedade) foi maior no grupo a tomar quetiapina, e tornou-se evidente após a primeira semana de tratamento, mantendo-se até ao final do ensaio. O fármaco foi bem tolerado, com sedação como efeito secundário mais comum (essencialmente devido à sua elevada afinidade para os recetores H₁), sendo aparentemente transitória nos doentes que continuaram a terapêutica.

Dois estudos de dose fixa com quetiapina^{55,56} revelaram que na maioria dos casos as doses inferiores são melhor toleradas, independentemente da condição psiquiátrica. População selecionada: doentes com depressão major, com história de não resposta a, pelo menos, um tratamento com antidepressivo durante 6 semanas, em dose adequada. Antidepressivos utilizados: venlafaxina, citalopram, sertralina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina ou duloxetina.

Os resultados quanto à relação entre a taxa de remissão e a dose são controversos. Observou-se uma melhoria clínica após a primeira semana de tratamento. Como se pode observar na tabela, segundo Bauer et al,⁵⁵ a taxa de remissão foi superior com o uso de 150mg/dia, enquanto El-Khalili et al⁵⁶ descreveu taxas de remissão superiores com o uso de quetiapina-XR 300mg/dia. A taxa de abandono⁵⁵ foi maior no grupo com maior dosagem. Os principais efeitos secundários referidos foram xerostomia e sonolência. No ensaio de Bauer et al⁵⁵ ambas as dosagens foram consideradas eficazes. Foi também observada uma melhoria na qualidade do sono.

Uma análise secundária destes ensaios revelou uma melhoria significativa nos sintomas de ansiedade nos doentes a tomar quetiapina-XR comparativamente àqueles a tomar placebo.⁵⁵

Um outro ensaio foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a eficácia da associação de quetiapina à terapia cognitivo-comportamental,⁵⁷ em doentes com depressão resistente e história de não resposta a 2 ou mais antidepressivos de classes diferentes (tratamentos com duração de 8 semanas). Trinta e um doentes foram inicialmente sujeitos a 3 semanas de lítio adjuvante. Os 22 que não responderam foram aleatoriamente selecionados para continuar a terapêutica com quetiapina ou placebo. A terapia cognitivo-comportamental foi realizada individualmente em sessões com duração superior a uma hora, semanalmente, durante 12 semanas. O número de doentes que completaram o ensaio foi maior no grupo a tomar quetiapina.

A quetiapina foi relativamente bem tolerada. Sem registo de abandono devido a efeitos secundários. Revelou-se mais eficaz que placebo como adjuvante da terapia cognitivo-comportamental, no entanto a melhoria foi apenas modesta. Uma maior duração da terapêutica poderia ter resultado numa resposta mais significativa.

Anderson et al⁵⁸ desenvolveram um ensaio com características diferentes, no qual são comparados doentes que tomaram previamente antipsicóticos atípicos (olanzapina) com outros que não o fizeram, aspeto relativamente comum na prática clínica. O ensaio foi composto por uma fase de tratamento agudo (8 semanas) e por uma fase de extensão/manutenção (18 semanas). Onze doentes entraram na fase de manutenção e apresentaram uma redução de 43% no score MADRS às 26 semanas. Porém 3 doentes (27%) sofreram uma recaída no final do ensaio. Os doentes que nunca tinham recebido olanzapina apresentaram uma melhoria ligeiramente superior nas escalas psicométricas, mas esta não foi estatisticamente significativa. Recaída apenas num pequeno número de participantes,

sugerindo que o uso de quetiapina poderá conferir um efeito terapêutico mantido durante os meses seguintes.

O aumento de peso foi um problema para um número considerável de doentes.

Os efeitos secundários mais comuns referidos nos ensaios clínicos anteriores referem-se a fotofobia, tonturas, sedação (provavelmente devido ao antagonismo dos recetores H_1)⁵², xerostomia, obstipação e ganho ponderal (com aumento superior a 7% do peso corporal-art41), este último relacionado com a dose.²⁰ Pode também ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de glucose, hiperglicemia e diabetes, particularmente em doentes de risco.² Verificou-se um aumento significativo do colesterol total (>240mg/dL) e colesterol-LDL (>160mg/dL) nos doentes a tomar quetiapina-XR comparativamente ao placebo.⁵² O aumento de peso foi também mais significativo no grupo a receber quetiapina XR (5.4% vs 2.9% com placebo).⁵² A interrupção do tratamento está, geralmente, relacionada com a dose, visto que doentes a tomar doses inferiores abandonam os ensaios com menos frequência.²⁰

Deve ser assegurado um correto seguimento destes doentes, com informações em termos de conselhos dietéticos e monitorização dos níveis de glucose plasmática.

Como não existem estudos de manutenção da terapêutica, a segurança a longo prazo não está ainda documentada.

Fármaco (s)	Número de doentes	Desenho	Duração (semanas)	Dosagem (mg/dia)	Resultados	Ref
Quetiapina + Antidepressivo	18	OL	20	Quetiapina: 206-424	Quetiapina adjuvante melhorou significativamente a depressão/ insónia/ ansiedade, avaliadas pela diminuição no score da HDRS. Melhoria notada pela 4ª semana de tratamento.	27
Quetiapina + SSRI/SNRI vs Placebo + SSRI/SNRI	58	DC	8	Quetiapina: 200-600	Score HAM-D \leq 7 em 31% doentes vs 17% com placebo. Taxa de resposta de 48% e 28% no grupo a tomar quetiapina e placebo, respetivamente.	54
Quetiapina-XR + Antidepressivo vs Placebo + Antidepressivo	493	DC	6	Quetiapina-XR: 150 ou 300	424 Doentes completaram o ensaio. Redução significativa no score MADRS, com dose de 150 ou 300 mg/dia (15.3% e 14.9%, respetivamente). Taxa de remissão (MADRS \leq 8) maior com a quetiapina-XR 150mg/dia: 36,1% vs 31.1% com 300mg/dia.	55
Quetiapina-XR + Antidepressivo vs Placebo + Antidepressivo	446	DC	6	Quetiapina-XR: 150 ou 300	Taxas de remissão: 42.5% com 300 mg/dia vs 35% com 150 mg/dia. Taxa de resposta: 58.9% com 300 mg/dia vs 51.7% com 150mg/dia.	56
Quetiapina + SSRI/SNRI vs Placebo + SSRI/SNRI	40	DC	8	Quetiapina: 200-400	Maior probabilidade de remissão (score HDRS \leq 7) 43% com quetiapina vs 15% com placebo. Diminuição no score HDRS de 14.7 pontos com placebo	59

SNRI					vs 8.3 com a quetiapina. Taxa de resposta (diminuição de 50% no score total HDRS) de 67% com quetiapina vs 27% com placebo.	
Quetiapina vs Lítio	20	OL		Lítio: 600 Quetiapina: 200	Redução sintomática superior e mais rápida com o uso de quetiapina. Avaliação pela HDRS.	60

Tabela 3. Ensaios realizados com a quetiapina como adjuvante do tratamento antidepressivo.

ZIPRASIDONA

Para melhor análise dos resultados dos seguintes ensaios recomenda-se a consulta da tabela 4.

Papakostas et al⁶¹ selecionaram vinte doentes (com score HAM-D ≥ 14) com história de resposta parcial a um SSRI e trataram-nos abertamente com ziprasidona. Registou-se uma melhoria nos scores SQ relacionada com o humor, depressão, ansiedade, hostilidade em todos os doentes. Melhoria verificada ao fim de uma semana. As razões de abandono prematuro do ensaio estavam relacionadas com intolerância (4 doentes), interrupção do SSRI (1 doente) e perda do follow-up (2 doentes). A melhoria rápida dos doentes a quem foi administrada ziprasidona parece estar relacionada com a libertação de dopamina no córtex pré-frontal, observada quando se administra um antipsicótico atípico e um SSRI. A principal limitação deste ensaio reside na ausência de placebo, que torna difícil inferir se a melhoria clínica é devida ao prolongamento da terapêutica com SSRI ou à associação do antipsicótico.

Num ensaio publicado por Dunner et al⁶² 64 doentes com história de não resposta a um tratamento antidepressivo e com um score MADRS ≥ 20 foram sujeitos a tratamento com 100-200 mg/dia de sertralina, durante 6 semanas. Aqueles que não conseguiram uma melhoria superior a 30% no score MADRS, que mantiveram com score CGI-S ≥ 4 , que continuaram a preencher os critérios da DSM-IV para depressão major e que não apresentaram critérios de exclusão, foram aleatoriamente selecionados para continuar a terapêutica com sertralina e placebo ou sertralina e ziprasidona (80 mg/dia ou 160mg/dia), durante 8 semanas. Os doentes medicados com a associação de sertralina a ziprasidona apresentaram uma melhoria significativa, quando comparados com os doentes a realizar sertralina em monoterapia. A ziprasidona parece, assim, ser um adjuvante útil do tratamento com SSRIs. Foram registados

melhores resultados com o uso de 160mg/dia, pelo que a eficácia da ziprasidona parece estar na dependência de uma dose superior.

A incidência de efeitos secundários foi maior no grupo a receber sertralina e ziprasidona, independentemente da dose, comparativamente à monoterapia. Embora não tenham sido registados efeitos secundários severos, alguns doentes interromperam o tratamento por razões relacionadas com efeitos adversos. Os principais efeitos secundários descritos foram: insónia, astenia, agitação, sonolência, tonturas, tremor, xerostomia, náuseas, cefaleias, acatisia, alterações visão, infeção do trato respiratório, obstipação e alterações do pensamento. Não foram detetadas alterações laboratoriais ou eletrocardiográficas durante o estudo.

Com base na análise destes ensaios, conclui-se que não foram observados efeitos secundários significativos nos participantes. A ziprasidona parece provocar menor sedação, ganho de peso, aumento dos níveis de prolactina e efeitos extrapiramidais, comparativamente aos restantes fármacos deste grupo. Embora a FDA recomende o uso cuidadoso de ziprasidona devido ao risco inerente de provocar prolongamento do QT, nos ensaios clínicos referidos constatou-se que este aumento seria apenas de 6 a 10ms, menor que o provocado por alguns antidepressivos.²⁹ Em geral, parece ser um fármaco seguro e bem tolerado.

Fármaco (s)	Número de doentes	Desenho	Duração (semanas)	Dosagem (mg/dia)	Resultados	Ref
Ziprasidona + SSRI	20	OL	6	Ziprasidona: 40-160	Dos 13 (65%) doentes que completaram a 2ª fase do ensaio 8 (61.5%) responderam (50% melhoria no score HAM-D) e 5 (38.5%) entraram em remissão.	61
Ziprasidona + Sertralina vs Sertralina + Placebo	64	OL	8	Ziprasidona: 80-160 Sertralina: 100-200	A melhoria clínica ^a , avaliada pelo score MADRS, foi maior nos grupos a tomar ziprasidona. Com 80mg/dia verificou-se uma descida de 5.98 pontos e com a utilização de 160mg/dia a descida foi de 8.27 pontos. Com o uso de sertralina em monoterapia, a diminuição foi apenas de 4.45 pontos. As taxas de resposta/remissão foram, respetivamente, de 19%/5% com ziprasidona 80mg/dia; de 32%/21%, com ziprasidona 160mg/dia e de 10%/5%, com o uso de placebo.	62

Tabela 4. Ensaio realizado com ziprasidona como adjuvante do tratamento antidepressivo.

a- Melhoria clínica avaliada no final do ensaio.

ARIPIPRAZOL

O aripiprazol foi o primeiro antipsicótico atípico aprovado pela FDA no tratamento da depressão major em adultos.^{1,6,12,25}

Como já referido, a eficácia do aripiprazol na depressão deve-se à sua atividade combinada de agonista parcial dos recetores D₂/D₃ e 5-HT_{1A} e antagonismo do recetor 5-HT_{2A}.

Recomenda-se a consulta da tabela 5 para análise dos resultados sobre os seguintes ensaios.

Papakostas et al⁴⁹ desenharam um ensaio com o objetivo de avaliar a melhoria clínica em doentes com depressão major com ausência de resposta a tratamento anterior com um SSRI, perante a administração de aripiprazol. Entraram no ensaio 12 doentes com depressão major (segundo os critérios DSM-IV) e com um score HAM-D inicial ≥ 14 . Inicialmente, todos os doentes foram submetidos a um tratamento com um SSRI em dose adequada, durante 6 semanas. Ao longo do estudo a dose de SSRI foi mantida. A resposta clínica (definida por uma redução $\geq 50\%$ no score HAM-D) foi de 55.6%; a taxa de remissão (score HAM-D ≤ 7) atingiu os 33.3%. A melhoria clínica foi observada na primeira semana de tratamento.

Nenhum doente apresentou efeitos secundários severos. Devido ao pequeno número da amostra é difícil tirar conclusões sobre a tolerabilidade do fármaco, no entanto, é aparentemente seguro. A maior limitação deste ensaio é a ausência de placebo (grupo controlo).

No ensaio desenvolvido por Lin et al⁵¹ foi selecionada uma população com depressão major (segundo critérios da DSM-IV), com score HAM-D ≥ 14 e score do item 3 (suicídio) da HAM-D inferior a 3. Regime terapêutico baseado na toma de sertralina e aripiprazol ou

sertralina e placebo, durante 10 semanas. Adicionalmente receberam também uma benzodiazepina e um hipnótico, em doses apropriadas.

Devido à elevada taxa de desistências, foram apenas analisados os dados relativos às 4 semanas iniciais. Embora as taxas de resposta e remissão não fossem significativamente diferentes entre os dois grupos, o score médio HAM-D diminuiu significativamente no grupo a tomar aripiprazol, especialmente em dois itens: trabalho e atividades e sintomas somáticos. Os scores CGI-S e CGI-I mostraram tendência semelhante, embora a diferença entre os dois grupos fosse menos significativa. O SF-36 revelou uma maior eficácia do aripiprazol no item “comportamento social”. A eficácia tornou-se evidente na primeira semana de tratamento e com a dosagem de 2.5mg/dia. No entanto, note-se que se tratava de uma população com diagnóstico recente de depressão major, sem o curso crónico de outros ensaios referidos, o que poderia explicar os melhores resultados.

Ao contrário de outros ensaios, nenhum dos doentes referiu acatisia. Este facto poderá ser decorrente da baixa dose utilizada ou da coadministração de uma benzodiazepina.

As principais limitações deste ensaio relacionam-se com o baixo número de participantes e elevado número de desistências, sem causa conhecida. Por outro lado, a administração de um hipnótico e de uma benzodiazepina poderão influenciar as conclusões obtidas relativamente ao uso de aripiprazol.

No ensaio publicado por Barbee et al⁶³ foram selecionados 30 doentes com história de resistência a um ou mais antidepressivos e a pelo menos um antipsicótico atípico (exceto o aripiprazol). A resposta ao aripiprazol foi avaliada com base nas escalas CGI e GAF. O aripiprazol foi iniciado com 10-15mg/dia (doses semelhantes às usadas no tratamento da esquizofrenia), com posterior redução para 2.5-7.5mg/dia, melhor tolerada. Estabeleceu-se, assim, que a dose inicial deveria ser de 2-5mg/dia com aumento progressivo até 5-10mg/dia.

Não parece haver relação entre a probabilidade de resposta e o número de tratamentos anteriores com antipsicóticos atípicos, pois observou-se uma melhoria significativa com o uso de aripiprazol nos doentes a quem tinha sido administrado previamente outro antipsicótico atípico. Possivelmente, esta relaciona-se de forma inversa com a gravidade da resistência. Constatou-se, também, que o uso agressivo de medicação com propriedades ansiolíticas e hipnóticas, tais como benzodiazepinas e anticonvulsivantes sedantes e ainda, quando necessário, antipsicóticos atípicos sedativos poderá ajudar a manter a resposta inicialmente observada com o aripiprazol. As razões de descontinuação da terapêutica relacionam-se, principalmente, com efeitos adversos (em 6 doentes), ou com falta de eficácia (em 3 doentes).

Em dois ensaios duplamente cegos^{64,65} foram selecionados doentes com depressão major (critérios DSM-IV), com antecedentes de resistência a 1-3 antidepressivos. Durante 28 dias integraram uma fase inicial de vigilância. De forma a confirmar a resistência receberam um SSRI (fluoxetina (20-40mg/dia), sertralina (100-200mg/dia), paroxetina (20-40mg/dia), escitalopram (10-20mg/dia)) ou com um SNRI (venlafaxina (150-225mg/dia)), durante 8 semanas. Os doentes com resposta insuficiente (redução inferior a 50% no score HAM-D, score HAM-D ≥ 14 e score CGI-I ≥ 3) foram aleatoriamente selecionados para realizar aripiprazol adjuvante ou placebo durante 6 semanas. A melhoria sintomática surgiu após 2 semanas de toma de aripiprazol. No final do ensaio registou-se uma redução média de 8.8 na escala MADRS com o uso de aripiprazol e de 5.8 pontos com placebo.

A resposta à terapêutica, agora definida por uma redução de, pelo menos, 50% no score MDRS relativamente no final da primeira fase de tratamento, traduziu-se em 33.7% no grupo a tomar aripiprazol e 23.8% no grupo placebo. Na taxa de remissão (definida por um score MADRS ≤ 10 e pelo menos 50% de redução no score MADRS comparativamente ao final da 1ª fase do ensaio) observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os

grupos, com 26% no grupo a receber aripiprazol e 15.7% no grupo placebo, no final do ensaio. A taxa de abandono foi semelhante nos dois grupos.

Os resultados do segundo ensaio desenvolvido por Marcus et al⁶⁵ foram semelhantes aos referidos anteriormente. Neste, a associação de aripiprazol foi mais eficaz que placebo na melhoria do estado funcional (essencialmente no domínio familiar e social), avaliado pela SDS, com redução de 1.3 com aripiprazol vs 0.7 com placebo. A eficácia do aripiprazol relativamente ao placebo não foi influenciada pela raça, idade, duração do episódio, resposta a terapêutica antidepressiva anterior, número de tratamentos anteriores sem sucesso, gravidade dos sintomas depressivos ou antidepressivo atual.⁶⁶

Estes dois ensaios sugerem que o aripiprazol é eficaz e relativamente seguro em doentes com depressão major resistente.

Trivedi et al⁶⁷ comparou, com base nestes dois ensaios, dois grupos de doentes, com e sem sintomas de ansiedade. Verificou que os resultados em termos de resposta e remissão foram semelhantes, bem como os scores MADRS. Na generalidade dos doentes, a melhoria foi significativamente mais precoce no grupo a tomar aripiprazol, comparativamente ao grupo placebo. Porém, no grupo com sintomas de ansiedade, o período para entrar em remissão foi semelhante ao do grupo placebo.

A segurança foi avaliada pela monitorização dos efeitos secundários. A taxa de interrupção associada a efeitos adversos foi de 6% no grupo tratado com aripiprazol e de 2% no grupo com placebo. O uso de aripiprazol como adjuvante traduziu-se em 25% de incidência de acatisia, de gravidade ligeira a moderada (avaliada pela BARS), e que na generalidade dos casos se resolveu espontaneamente com redução da dose ou com a associação de fármacos como benztropina, propranolol ou associação de ambos. No grupo placebo, a incidência de acatísia foi de apenas 4%. O ganho ponderal foi maior com o aripiprazol, embora apenas ligeiro. É importante referir, porém, que a maioria dos doentes

incluídos nestes dois ensaios tinham um IMC $>30\text{kg/m}^2$. Não foram registadas diferenças significativas nos sinais vitais, alterações eletrocardiográficas ou laboratoriais (incluindo hemoglobina glicosilada e ficha lipídica) entre os grupos. Poucos doentes interromperam o tratamento devido a efeitos adversos. Sem variabilidade no perfil de segurança e tolerabilidade com o sexo, idade e terapêutica antidepressiva.

Um terceiro ensaio⁶⁸ desenhado com os mesmos pressupostos dos anteriores veio apoiar as conclusões previamente enunciadas.

Os resultados destes três ensaios levaram a FDA a aprovar o uso de aripiprazol como adjuvante da terapêutica antidepressiva nos doentes com depressão major resistente,¹ na dose ótima de 5-10mg/dia, e dose máxima de 15mg/dia.⁵¹

No ensaio desenvolvido por Mischoulon et al,⁶⁹ 221 doentes com depressão major, com história de resistência a 1 a 3 antidepressivos no episódio corrente e score HDRS ≥ 18 , realizaram terapêutica antidepressiva (SSRIs/SNRIs) durante 8 semanas (mínimo), com dose mantida nas últimas 4 semanas. Aqueles com resposta inadequada (redução inferior a 50% na severidade dos sintomas depressivos) foram selecionados de modo duplamente cego, para realizar 60 dias de terapêutica adjuvante com aripiprazol ou placebo, em 2 fases de 30 dias (1ª fase com 2mg/dia; 2ª fase com 5mg/dia). Pretendia-se avaliar a eficácia do aumento de dose para 5mg/dia em doentes que não respondiam a 2mg/dia. A resposta na 1ª fase foi de 18.5% com aripiprazol vs 17.4% no grupo placebo. Os doentes que não responderam a esta fase inicial foram selecionados para iniciar a 2ª fase, que registou uma taxa de resposta de 12.8% e 7.9% com aripiprazol e placebo, respetivamente. Os doentes que receberam aripiprazol 2mg/dia na 2ª fase não foram incluídos na análise.

Relativamente aos efeitos secundários, com o aumento da dose surgiram algumas diferenças, com tendência para maior tolerância no grupo com dose mais elevada, nomeadamente, diminuição da incidência de obstipação, xerostomia e náuseas; aumento da

incidência de infeções (efeito secundário nunca registado noutros ensaios e, por isso, provavelmente não decorrente do fármaco); diminuição da incidência de cefaleias, sonolência e insónia. Não foram registados sintomas extrapiramidais ou acatisia em qualquer um dos grupos. A diminuição de algumas reações adversas pode simplesmente ser devida à sua resolução espontânea associada ao maior tempo de exposição ao fármaco.

Concluiu-se, assim, que o aumento da dose acarreta apenas uma ligeira melhoria sintomática nos doentes que não responderam a doses mais baixas. Boa tolerância, embora a dose ótima permaneça por definir.

Os efeitos secundários mais frequentes, registados na generalidade dos ensaios, com taxas de incidência geralmente concordantes foram: insónia, sensação de sono não reparador, agitação, cefaleias, tremor, sedação e náuseas, diarreia, fadiga, dificuldades na linguagem, dificuldades de concentração, aumento de apetite, confusão, visão turva, flushing, irritabilidade, artralgias, hipotensão, rash e sintomas gripais.⁷⁰ Não foi registada ideação suicida nos estudos realizados.¹² A acatisia parece ser o efeito secundário mais importante/grave. De forma a evitar o seu aparecimento, o tratamento deverá ser iniciado com doses baixas (2,5mg).

Demonstrou-se que o aripiprazol não provoca alterações farmacocinéticas na metabolização de cinco antidepressivos: escitalopram, fluoxetina, paroxetina CR, sertralina, ou venlafaxina-XR.⁷¹ São antidepressivos metabolizados pelas enzimas CYP3A4 e CYP2D6, as mesmas envolvidas no metabolismo de aripiprazol, pelo que é importante esclarecer a existência de possíveis interações entre os fármacos. Não foram observadas alterações significativas nas concentrações plasmáticas dos antidepressivos e/ou dos seus metabolitos, após a adição de aripiprazol, pelo que não é necessário ajustar a dose. Os problemas deste estudo relacionam-se, sobretudo, com o facto das medições plasmáticas terem sido realizadas somente pela 4ª semana de tratamento, não sendo possível detetar alterações transitórias.

Além disso, foram apenas analisadas as concentrações dos vários antidepressivos, sem medição da concentração plasmática de aripiprazol.

Este estudo constitui uma evidência adicional de que os efeitos observados aquando do uso de aripiprazol são devidos seu próprio mecanismo de ação e não à elevação das concentrações plasmáticas dos antidepressivos.

Fármaco (s)	Número de doentes	Desenho	Duração (semanas)	Dosagem (mg/dia)	Resultados	Ref
Aripiprazol + SSRI	12	OL	8	Aripiprazol: 10-30	Nove doentes (75%) completaram o ensaio. Destes, 5 (55.6%) responderam e 3 (33.3%) entraram em remissão. Melhoria rápida (1ª semana).	49
Aripiprazol + Sertralina vs Sertralina + Placebo	41	DC	10	Sertralina: 50 Aripiprazol: 2.5	Sete doentes abandonaram o ensaio (6 do grupo placebo e 1 a tomar aripiprazol). No final da 4ª semana registou-se uma diminuição significativa do score HAM-D no grupo a tomar aripiprazol.	51
Aripiprazol + Antidepressivo (Burpropion/ Mirtazapina/ Trazodona/ Venlafaxina)	30	OL	6	Aripiprazol: 2.5-15.	Eficaz como agente potenciador no tratamento da depressão resistente: 14 doentes (46.7%) com CGI de 1 ou 2. Destes, 6 sofreram recaída.	63
Aripiprazol + SSRIs/ SNRIs vs Placebo + SSRIs/ SNRIs	362	DC	6	Aripiprazol: 2-20; 2-15 se fluoxetina ou paroxetina	Aripiprazole como adjuvante com eficácia superior ao placebo. Melhoria observada após 1 semana do início do aripiprazole.	64
Aripiprazol + SSRIs/ SNRIs vs	381	DC	6	Aripiprazol: 2-20; 2-15 se fluoxetina ou paroxetina	Aripiprazol adjuvante com melhoria significativa no score MADRS bem como maiores taxas de remissão, comparativamente ao placebo. Maior eficácia do	65

Placebo + SSRI/ SNRI					aripiprazol logo a partir da primeira semana de tratamento.	
Aripiprazol + SSRI/ SNRI vs Placebo + SSRI/ SNRI	349	DC	6	Aripiprazol: 2-20	Aripiprazol adjuvante com diminuição significativa no score MADRS (redução de 10.1 pontos no grupo a tomar aripiprazol vs 6.4 pontos no grupo placebo). Taxas de remissão superiores ao grupo placebo.	68
Aripiprazol + SSRI	10 ^a	OL	9	Aripiprazol: 5-20	Redução significativa no score MADRS de 28.9 para 6.5 no final do ensaio. Redução no score HAM-A de 25.7 para 5.1.	72
Aripiprazol + Antidepressivo	13 ^b	OL	8	Aripiprazol: 5-30	Diminuição no score HAM-D e CGI.S de 53.8% e 56%, respetivamente, no final do ensaio. No final do tratamento, 7 doentes (63.6%) apresentaram uma redução no score HAM-D $\geq 50\%$ e 3 doentes (27.3%) entraram em remissão (score HAM-D ≤ 7).	73
Aripiprazol + SSRI/ Venlafaxina/ Bupropion	15 ^c	OL	8	Aripiprazol: 2.5-10	Seis doentes entraram em remissão na primeira semana. Oito doentes completaram o ensaio, todos entrando em remissão (HAM-D ≤ 7). Taxa de abandono inferior no grupo que iniciou a terapêutica com 2.5mg/dia de aripiprazol. A administração de aripiprazol parece ser eficaz como adjuvante do tratamento antidepressivo.	74
Aripiprazol + SSRI	20 ^d	OL	6	Aripiprazol: 5-15	Remissão (score HAM-D ≤ 10) em 50% dos doentes. 25% não completaram o ensaio. Redução de 12.4 pontos no score médio HRSD.	75

Aripiprazol + Antidepressivo	10 ^e	OL	6	Aripiprazol: 10-30	Oito doentes (80%) completaram o ensaio. Diminuição no score HAM-D de 23.0±8.1 para 8.1±6.0 no final do ensaio. Resposta (redução ≥50% no score HAM-D) em 70% dos doentes, pela 2ª semana. Remissão em 30% dos doentes no final do ensaio. Conclusão: interesse potencial do aripiprazol como adjuvante, particularmente em doentes com história de falência a 2 ou mais antidepressivos.	76
Aripiprazol + SSRIs/SNRIs	15 ^f	OL	12	Aripiprazol: 5- 30	Resposta (redução no score HDRS-24 ≥50) em 50% dos doentes. Remissão (HDRS-17 ≤7) em 28.6% dos doentes. Estes resultados apoiam o uso de aripiprazol como adjuvante de SSRIs/SNRIs.	77
Aripiprazol + SSRI	17 ^g		12	Aripiprazol: 7.5-15	Diminuição no score CGI-S de 5.4±0.5 para 3.8±1.3 no final do ensaio.	78

Tabela 5. Ensaio realizado com o aripiprazol como adjuvante da terapia antidepressiva.

Legenda:

- a- Doentes com sintomas de ansiedade persistentes a complicar a sua doença depressiva ou perturbação da ansiedade; HAM-A ≥16.
- b- Doentes com depressão major resistente, HAM-D ≥15 e tratamento antidepressivo prévio durante, pelo menos, 8 semanas.
- c- Doentes com HAM-D ≥14 após mais de 8 semanas de antidepressivo em monoterapia.
- d- Doentes com idade ≥50 anos com depressão major e HAM-D ≥13 após ≥6 semanas com SSRI em monoterapia.
- e- Doentes com depressão major com score HAM-D ≥14 e tratamento antidepressivo durante 6 semanas.
- f- Doentes com depressão major não respondente a SSRI ou SNRI com HAM-D ≥14.
- g- Doentes com depressão e perturbação da ansiedade, com resposta incompleta a SSRI.

AMISSULPRIDE

Com base num caso clínico publicado sobre o uso de amissulpride como adjuvante da terapêutica antidepressiva,³⁰ no qual uma doente com um diagnóstico de primeiro episódio depressivo teria começado por tomar um SSRI (citalopram), com aumento sucessivo da dose ao longo de 12 semanas (início com 20mg/dia e com dose final superior a 60mg/dia). No final deste período, a doente iniciou 50mg/dia de amissulpride. Após 2 semanas de terapêutica combinada, referiu uma melhoria significativa da sintomatologia. Após 4 semanas desta terapêutica, apresentava um score HAM-D-17 de 2 e referiu ter prazer em realizar atividades da via diária, ausente anteriormente. Esta doente, com ausência de resposta completa ao citalopram, aparentemente beneficiou da associação de amissulpride.

O atraso na resposta clínica inerente aos SSRI (de cerca de 2-4 semanas) poderá condicionar um maior risco de suicídio, bem como um maior abandono da terapêutica numa fase inicial. Com base neste pressuposto realizou-se um ensaio aberto, onde foi associado amissulpride à fluvoxamina, em 20 doentes com depressão major.³¹ A primeira melhoria registada foi a nível do padrão de sono. A diferença no score HDRS em relação ao início do ensaio tornou-se estatisticamente significativa na 1ª semana de tratamento e depois aumentou progressivamente (diminuição de 26.2 para 9.6). O período de latência foi menor com a associação. A tolerabilidade foi maior com o uso da associação, com ausência de náuseas e vômitos. Dois doentes descreveram sonolência excessiva. Assim, esta associação poderá ser uma estratégia válida em doentes com depressão major, no entanto, são necessários mais estudos que o confirmem.

Em termos de efeitos secundários, parece ser um fármaco relativamente bem tolerado, com baixa incidência de efeitos extrapiramidais. No entanto, provocou elevações da prolactina sérica, essencialmente devido às suas propriedades de bloqueio D₂/D₃.³²

Não foram encontrados ensaios de larga escala relacionados com o uso de amissulpride como adjuvante da terapêutica antidepressiva em doentes com depressão major resistente, para o período referido.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

O objetivo central da terapêutica antidepressiva é, como já referido, a entrada em remissão, devido às implicações em termos de melhor qualidade de vida e melhor prognóstico a longo prazo.

Porém, apesar das várias opções terapêuticas disponíveis, muitos doentes permanecem sintomáticos, sendo que o número de estratégias a que temos de recorrer permite classificar o doente com um determinado grau de resistência. Tendo em conta as evidências publicadas até à data, o uso de antipsicóticos atípicos, aparenta ser eficaz em alguns doentes. A sua eficácia relaciona-se essencialmente com o seu mecanismo de ação, associado a aumento da disponibilidade de catecolaminas. Possivelmente existe, também, alguma relação com o eixo hipotálamo-hipófise-supra renal, resultando na sua menor ativação. Os níveis inferiores de ACTH e cortisol eventualmente conduzem a efeitos positivos na depressão, com melhoria da sintomatologia e do desempenho cognitivo. Relativamente à possibilidade de levarem a um aumento da neurogénese, nomeadamente a nível do hipocampo, esta deverá ser entendida como um benefício adicional destes fármacos, com base na associação entre o aumento da neurogénese e um melhor desempenho em tarefas cognitivas. No entanto, a literatura apresenta alguns resultados controversos nesta área, pelo que mais estudos serão necessários.

A clozapina não é considerada um agente de primeira linha devido aos seus efeitos secundários, com ênfase na toxicidade hematológica, que exige um controlo analítico regular.

Nos ensaios referidos, a risperidona foi administrada em doses baixas, sendo geralmente bem tolerada. Os efeitos extrapiramidais da risperidona são dose-dependentes. A curta duração dos ensaios não permite inferir sobre o seu perfil de segurança em tratamentos mais prolongados, contudo a sua administração em baixa dose parece ser um instrumento importante para melhorar as taxas de resposta e remissão no tratamento de fase aguda. A decisão clínica sobre administrar a terapêutica cronicamente deve depender do risco/benefício para o doente.

Observou-se uma maior rapidez na melhoria clínica aquando do uso da associação OLF, com maiores taxas de resposta e remissão, comparativamente às estratégias em monoterapia. Eficácia provável a longo-prazo, com uma baixa taxa de recaída. Já a sua tolerabilidade em tratamentos de longa duração necessita de maior avaliação, visto que os doentes com depressão major são, por si só, doentes com maior risco para outras patologias.

Existe evidência da eficácia da quetiapina no tratamento da depressão major. Os seus efeitos relacionam-se principalmente com a inibição da recaptção de norepinefrina. Há sugestão de que a maioria dos doentes que beneficiam da terapêutica adjuvante com a quetiapina apresenta uma melhoria mantida durante vários meses. Além do interesse como adjuvante na depressão resistente, existe evidência na literatura do interesse do uso da quetiapina nas fases iniciais do tratamento da depressão major.

A quetiapina e a olanzapina estão associadas a melhoria no padrão de sono.

O aripiprazol parece ser um adjuvante eficaz em doentes cujo tratamento prévio falhou. Embora os seus efeitos não sejam significativos nos estudos referidos, este é consistentemente eficaz e não provoca efeitos secundários, tais como, aumento significativo de peso e sonolência, observados com a associação olanzapina/fluoxetina. A taxa de interrupção da terapêutica devida a efeitos secundários é significativamente baixa. Por outro lado, as elevadas taxas de acatisia e agitação poderão condicionar o uso de aripiprazol em

terapêuticas a longo prazo. Deve ser iniciado em dose de 2-5mg, lid, oral. Se não for conseguido o controlo da sintomatologia com esta dose, esta deve ser aumentada semanalmente, com aumento de 5mg/dia, sendo a dose máxima recomendada de 15mg/dia. A resposta geralmente ocorre em 1-2 semanas.

Não foram encontrados ensaios de larga escala sobre o uso de amissulpride como adjuvante na depressão major resistente. Tendo em conta os casos publicados, tem boa tolerabilidade, com eventuais benefícios quando associado a um antidepressivo.

Poderá haver interesse em recorrer ao uso destes fármacos numa fase mais inicial do tratamento, em associação a, por exemplo, SSRIs. Um tratamento inicial com terapêutica de associação tem por objetivo a entrada precoce em remissão e a diminuição da recorrência e cronicidade. A obtenção de uma resposta clínica rápida é muito importante em determinados doentes, nomeadamente, naqueles com ideação suicida.

No que toca à prevenção de recaídas, os antipsicóticos atípicos estão, ainda, pouco estudados, visto que a maioria dos ensaios foca-se nos efeitos destes fármacos em termos de terapêutica de fase aguda.

Os principais efeitos adversos destes fármacos relacionam-se com alterações neuroendócrinas, tais como hiperprolactinémia (particularmente com a risperidona, embora se possa verificar também com doses elevadas de olanzapina e transitoriamente com a ziprasidona); alterações metabólicas, tais como ganho ponderal, dislipidémia e alteração no metabolismo da glucose, sobretudo com o uso de olanzapina e em menor grau com a quetiapina e risperidona. Podem ainda ocorrer efeitos extrapiramidais, como acatisia, parkinsonismo, e reações distónicas ou ainda discinésia tardia e síndrome maligno dos neurolépticos que, embora mais raros, têm maior gravidade. No entanto, esta propensão para causar efeitos extrapiramidais é inferior à dos antipsicóticos típicos.

Para minimizar os efeitos secundários e otimizar os benefícios terapêuticos deve ser feita uma titulação progressiva da dose. As doses comumente usadas nos ensaios de potenciação com antipsicóticos atípicos são inferiores àquelas usadas no tratamento da esquizofrenia. A risperidona é usada na dose de 0.5-2.0mg/dia, a olanzapina na dose de 5-20mg/dia, a quetiapina na dose de 50-400mg/dia, o aripiprazol na dose de 10-30mg/dia e a ziprasidona na dose de 40-160mg/dia.

A correta monitorização do peso corporal, da glicémia plasmática e perfil lipídico são muito importantes. Em doentes diabéticos é recomendável a monitorização dos níveis de hemoglobina glicosilada. O objetivo é rastrear precocemente o aparecimento de eventuais efeitos secundários e decidir o passo terapêutico seguinte de forma a evitar o abandono da terapêutica, considerada uma das grandes causas de falência do tratamento. Na prática clínica, quando se opta pelo uso destes fármacos em doentes com depressão major, é importante adequar a sua propensão para causar efeitos secundários ao perfil clínico do doente. Antes de iniciar a terapêutica o doente deverá ser corretamente avaliado, de modo a ser atingida a maior compatibilidade possível entre o doente e o fármaco. Esta compatibilidade levará não só a menores taxas de abandono da terapêutica, mas também a riscos inferiores para a saúde do doente. Temos, por exemplo, o caso da clozapina ou olanzapina que não deverão ser administradas a doentes com *Diabetes Mellitus*.

Várias questões permanecem ainda em aberto, tais como, a identificação do perfil clínico dos doentes que mais beneficiarão do tratamento com estes fármacos, a duração ideal da terapêutica com antipsicóticos e os efeitos decorrentes do seu abandono. Também se desconhece se o antidepressivo inicial pode ser abandonado após o doente ter entrado em remissão com a terapêutica de associação e, caso possa, em que altura do tratamento e em quais os doentes. O estabelecimento de um perfil de eficácia entre os vários fármacos do grupo será também muito importante em termos de prática clínica.

Espera-se que no futuro as técnicas imagiológicas e genéticas permitam definir os fenótipos dos vários distúrbios do humor, de forma a possibilitar um tratamento mais individualizado, garantindo que cada doente seja tratado com base na sua fisiopatologia individual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Papakostas GI, Shelton RC. Use of Atypical Antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Current Psychiatry Reports* 2008; 10:481-486
- 2- Ravidran A, Al-Subaie A, Abraham G. Quetiapine: novel uses in the treatment of depressive and anxiety disorders. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2010; 19(10): 1187-1204.
- 3- Holtzheimer PE, Nemeroff CB. Novel targets for antidepressant therapies. *Current psychiatry reports* 2008; 10:465-473
- 4- Blier P, Blondeau C. Neurobiological bases and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 128S1 (2011) S3-S10
- 5- Kennedy SH, Lam RW. Enhancing outcomes in the management of treatment resistant depression: a focus on atypical antipsychotics. *Bipolar Disorder* 2003; 5 (Suppl.2): 36-47
- 6- Papakostas GI. Managing partial response or nonresponse: switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (suppl 6): 16-25.
- 7- Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapina and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 975-81
- 8- Gotto JG, IsHak WW, Rapaport MH. The effectiveness of atypical antipsychotic medications in depressive disorders. *Current Psychiatry Reports* 2004; 6:422-424
- 9- Weber J, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Aripiprazole in major depressive disorder. *CNS Drugs* 2008; 22(10): 807-813
- 10- Papakostas GI, Shelton RC, Smith J., Fava Maurizio. Augmentation of Antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:826-831

- 11- Hicks P, Hicks XP, Meyer H, Shisslak C. How best to manage treatment-resistant depression? *The Journal of Family Practice* 2010; Vol. 59. No. 09: 490-497
- 12- Khan A. Current evidence for aripiprazol as augmentation therapy in major depressive disorder. *Expert reviews Neurother* 2008; 8 (10), 1435-1447
- 13- Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 Suppl 13:23-29
- 14- Carvalho AF, Cavalcante JL, Castelo MS, Lima MCO. Augmentation strategies for treatment-resistant depression: a literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2007; 32:415-428
- 15- Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Annals of Medicine* 2011; 43:512-530
- 16- Blier P, Szabo ST. Potential Mechanisms of Action of Atypical Antipsychotic Medications in Treatment-Resistant Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 [suppl 8]: 30-40.
- 17- Shelton RC, Papakostas GI. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2008; 117: 253-259.
- 18- Bobo WV, Shelton RC. Fluoxetine and olanzapine combination therapy in treatment-resistant major depression: review of efficacy and safety data. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10(13):2145-2159
- 19- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederhe G, Thase Me, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF. Acute and longer term outcomes in depressed patients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905-1917

- 20- Chen J, Gao K, Kemp DE. Second-generation antipsychotics in major depressive disorder: update and clinical perspective. *Current Opinion in Psychiatry* 2011; 24:10-17
- 21- Anderson IM, Sarsfield A, Haddad PM. Efficacy, safety and tolerability of quetiapine augmentation in treatment resistant depression: An open-label, pilot study. *Journal of Affective Disorders* 117 2009; 116-119.
- 22- Hansen RA, Dusetzina SB, Ellis AR, Stürmer T, Farley JF, Gaynes BN. Risk of adverse events in treatment-resistant depression: propensity-score-matched comparison of antidepressant augment and switch strategies. *General Hospital Psychiatry* 2012, 34:192-200
- 23- Möller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics. Two different pharmacological mechanisms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:190-201
- 24- Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:256-259
- 25- DeBattista, Hawkins J. Utility of atypical antipsychotic in the treatment of resistant unipolar depression. Department of Psychiatry and Behaviour Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA. *CNS Drugs* 2009; 23(5): 369-377.
- 26- Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. N-Desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33, 2303-2312
- 27- Segud M, Mihaljevic-Peles A, Muck-Seler D, et al. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187 (4): 511-14

- 28- Cohrs S, Röher C, Jordam W, Meier A, et al. The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology* 2006; 185:11-18
- 29- Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (2): 217-221
- 30- Carvalho AF, Nunes-Neto PR, Cavalcante JL, Oliveira Lima MC. Amisulpride augmentation after the failure of citalopram for depression: a case report. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2007; 32: 97-99
- 31- Hardoy MC, Carta MG. Strategy to accelerate or augment the antidepressant response and for an early onset of SSRI activity. Adjuvative amisulpride to fluvoxamine in major depressive disorder. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health* 2010; (6):1-3
- 32- Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, Tran Tb, et al. Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009; 205 (1):119
- 33- DeCarolis NA, Eisch AJ. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation. *Neuropharmacology* 2010; 58(6):884-893
- 34- Green W, Patil P, Marsden CA, Bennett GW, Wigmore PM. Treatment with olanzapine increases cell proliferation in the subventricular zone and prefrontal cortex. *Brain Research* 2006; 1070: 242-245
- 35- Newton SS, Duman RS. Neurogenic actions of atypical antipsychotic drugs and therapeutic implication. *CNS Drugs* 2007; 21(9): 715-725
- 36- Luo C, Xu H, Li XM. Quetiapine reverses the suppression of hippocampal neurogenesis caused by repeated restraint stress. *Brain Research* 2005; 1063: 32-39

- 37- Sharpley AL, Attenburrow MRJ, Hafizi S, Cowen PJ. Olanzapine increases slow wave sleep and sleep continuity in SSRI-Resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:450-454
- 38- Hirose S, Ashby C. An open pilot study combining risperidone and a selective serotonin reuptake inhibitor as initial antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 733-736.
- 39- Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31 (11): 2505-2513.
- 40- Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2007; 147:593-602
- 41- Keitner GI, Garlow SJ, Ryan Ce, et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatry Res* 2009; 43:205-214
- 42- Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, et al. Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008 Jan; 16 (1): 21-30
- 43- Owenby RK, Brown LT, Brown JN. Use of risperidone as augmentation treatment for major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2011; 45:95-100
- 44- Lebovitz HE. Metabolic consequences of atypical antipsychotics drugs. *Psychiatry Q* 2003; 74:277-290
- 45- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158(1): 131-134
- 46- Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (10): 1289-1297

- 47- Corya SA, Williamson D, Sanger TM, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006; 23 (6): 364-372
- 48- Corya SA, Andersen SW, Detke HC, et al. Long-term antidepressant efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination: a 76-week open-label study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(11):1349-1356
- 49- Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1326-1330
- 50- Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, et al. A randomized, double-blind, comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007 Feb; 68 (2): 224-236
- 51- Lin CH, Lin SH, Jang FL. Adjunctive low-dose aripiprazole with standard-dose sertraline in treating fresh major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31:563-568.
- 52- Delgado A, Ehert M. Atypical antipsychotic augmentation in treatment-resistant major depressive disorder. *Connecticut Medicine* 2011; Volume 75, NO 3:153-156
- 53- Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Human Psychopharmacology* 2007; 22 (1): 1-9.
- 54- McIntyre A, Gendron A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety* 2007; 24:487-494
- 55- Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, et al. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:540-549

- 56- El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 23:1-16
- 57- Chaput Y, Magnan A, Gendron A. The co-administration of quetiapine or placebo to cognitive-behavior therapy in treatment refractory depression: a preliminary trial. *BMC Psychiatry* 2008; 8:73
- 58- Anderson IM, Sarsfield A, Haddad PM. Efficacy, safety and tolerability of quetiapine augmentation in treatment resistant depression: An open-label, pilot study. *Journal of Affective Disorders* 2009; 117: 116-119.
- 59- Mattingly GLH, Canale J, Anderseon R. Quetiapine combination for treatment-resistant depression. 159th meeting of American Psychiatric Association; 2006 May 20-25; Toronto (ON)
- 60- Doree JP, Des Rosiers J, Lew V, et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (2): 333-41
- 61- Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (2): 217-221
- 62- Dunner DL, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment resistant depression: a randomized, open label, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (7): 1071-77
- 63- Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16 (4): 189-194

- 64- Berman RM, Marcus RN, Swanink R, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007 Jun; 68 (6): 843-853
- 65- Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28(2):156-165
- 66- Thase ME, Trivedi MH, Nelson JC, et al. Examining the efficacy of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: a pooled analysis of 2 studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10:440-447
- 67- Trivedi MH, Thase Me, Fava M, et al. Adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: analysis of efficacy and safety in patients with anxious and atypical features. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1928-1936
- 68- Berman RM, Fava M, Thase ME, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr.* 2009; 14(4).197-206
- 69- Mischoulon D, Witte J, Levy M, Papakostas GI, Pet LR, Hsieh W, Pancina MJ, Ward S, Pollack MH, Fava M. Efficacy of dose increase among nonresponders to low-dose aripiprazole augmentation in patients with inadequate response to antidepressant treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy trial. *J Clin Psychiatry* March 2012; 73:3
- 70- Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. Aripiprazole Augmentation in Treatment-Resistant Depression. *Annals of Clinical Psychiatry* 2004; 16: 189-194.
- 71- Boulton DW, Balch AH, Royzman K, Patel CG, Berman RM, Mallikaarjun S, Reeves RA. The pharmacokinetics of standard antidepressants with aripiprazole as adjunctive

therapy: studies in healthy subjects and in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychopharmacology* 2010; 24(4):537-546

72- Adson DE, Kushner MG, Fahnhorst TA. Treatment of residual anxiety symptoms with adjunctive aripiprazole in depressed patients taking selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Affect. Disord.* 2005; 86: 99-104

73- Pae C, Patkar AA, Jun T et al. Aripiprazole augmentation for treatment of patients with inadequate antidepressant response. *Depress. Anxiety* 2007; 24: 522-526

74- Simon JS and Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J. Clin Psychiatry* 2005; 66: 1216-1220

75- Rutherford B, Sneed J, Miyazaki M et al. An open trial of aripiprazole augmentation for SSRI non-remitters with late-life depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2007; 22: 986-991

76- Patkar AA, Peindl K, Mago R et al. An open-label, rater-blinded, augmentation study of aripiprazole in treatment-resistant depression. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* 2006; 8: 82-87

77- Hellerstein DJ, Batchelder S, Hyler S et al. Aripiprazole as an adjunctive treatment for refractory unipolar depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; 32: 744-750

78- Worthington JJ 3rd, Kinrys G, Wygant LE, Pollack MH. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 20: 9-11

