

# Tratamento medicamentoso da depressão maior refratária

Fábio Lopes Rocha<sup>I</sup>, Cláudia Hara<sup>II</sup>, Izabela Guimarães Barbosa<sup>III</sup>

Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG)

## RESUMO

**Introdução:** Aproximadamente um terço dos pacientes com depressão não atingem remissão. As estratégias medicamentosas mais comumente utilizadas para a abordagem da depressão resistente são a substituição, a potencialização e a combinação de antidepressivos. **Objetivo:** Realizar revisão narrativa da literatura em relação a essas estratégias. **Metodologia:** Buscas sistemáticas no PubMed, Cochrane Library e Lilacs de estudos sobre o tratamento medicamentoso da depressão refratária foram realizadas, considerando artigos publicados até 30 de agosto de 2015. **Resultados:** Foram selecionados 11 artigos, sendo 6 sobre substituição, 3 acerca de potencialização e 2 sobre combinação de antidepressivos. **Conclusão:** As estratégias medicamentosas para o tratamento da depressão refratária foram pouco estudadas. O número de ensaios clínicos é pequeno e as limitações metodológicas são significativas. Evidências de eficácia são observadas apenas na potencialização com o lítio, hormônio tireoidiano e alguns antipsicóticos de segunda geração. Ensaios controlados com placebo, com número adequado de pacientes e de curto e longo prazo, estudos para identificação de estratégias mais eficazes em subgrupos e análises de custo-benefício são necessários.

**PALAVRAS-CHAVE:** Antidepressivos, depressão, transtorno depressivo resistente a tratamento, ensaios clínicos controlados como assunto, metanálise

## INTRODUÇÃO

Estima-se que 300 milhões de pessoas sofram de depressão no mundo. A depressão está entre as prioridades de saúde pública. É a segunda principal causa de incapacidade e contribui significativamente para a carga de doença globalmente.<sup>1,2</sup>

Há várias modalidades terapêuticas para a depressão maior. Os antidepressivos são a abordagem mais estudada e utilizada, embora ensaios clínicos mostrem que sua

eficácia é reduzida. As taxas de remissão variam entre 37% e 46%.<sup>3-5</sup> Aproximadamente 30% dos pacientes não apresentam remissão, mesmo após múltiplas tentativas de tratamento.<sup>3</sup>

Diversas estratégias farmacológicas são propostas para a depressão refratária (DR). As principais são a substituição do antidepressivo, a potencialização do antidepressivo com medicamento não antidepressivo e a combinação de dois antidepressivos.<sup>6</sup> Entretanto, as evidências para o emprego dessas estratégias são, em geral, insuficientes.<sup>7,8</sup>

<sup>I</sup>Doutorado em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Brasília (UnB) e Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG).

<sup>II</sup>Doutorado em Saúde Pública/Epidemiologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH).

<sup>III</sup>Doutorado em Neurociências, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG).

Endereço para correspondência:

Fábio Lopes Rocha

Rua do Otoni, 106 — Belo Horizonte (MG) — CEP 30150-270

Tel./Fax. (31) 3241-1474 — E-mail: rochafil@uol.com.br

Fontes de fomento: nenhuma declarada – Conflito de interesses: Fábio Lopes Rocha e Cláudia Hara: Investigador e coinvestigadora em ensaios clínicos (Atual: AstraZeneca, Eli Lilly, Roche e Servier; Passado: Janssen Cilag, Pfizer). Izabela Barbosa Guimarães não possui conflito de interesses

Entrada: 9 de setembro de 2015 — Última modificação: 15 de setembro de 2015 — Aceite: 20 de outubro de 2015

## OBJETIVO

O objetivo desta revisão é apresentar o estado da arte em relação às estratégias farmacoterápicas no tratamento da DR. São enfatizados os resultados de revisões sistemáticas e de ensaios clínicos com boa qualidade metodológica.

## METODOLOGIA

Esta é uma revisão narrativa da literatura. Foram realizadas buscas sistemáticas no PubMed, Cochrane Library e Lilacs

de estudos sobre o tratamento medicamentoso da DR, considerando os artigos publicados até 30 de agosto de 2015, utilizando descritores em saúde ou termos relacionados ao tema (**Tabela 1**). Os critérios de seleção foram: revisões sistemáticas e metanálises sobre tratamentos farmacológicos da depressão maior, segundo critérios diagnósticos padronizados, refratária a pelo menos um antidepressivo no episódio atual, em adultos, gerais ou específicas, sobre substituição, potencialização e combinação, publicadas recentemente, e ensaios clínicos randomizados, controlados e simples ou duplo-cegos não incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas.

**Tabela 1.** Estratégias de busca sistemática nas bases de dados até julho de 2015 e resultados

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Substituição	Medline (via PubMed)	(("Depressive Disorder, Treatment Resistant"[Mesh]) OR (Depressive Disorders, Treatment-Resistant) OR (Disorder, Treatment-Resistant Depressive) OR (Disorders, Treatment-Resistant Depressive) OR (Treatment-Resistant Depressive Disorder) OR (Treatment-Resistant Depressive Disorders) OR (Therapy-Resistant Depression) OR (Depression, Therapy-Resistant) OR (Depressions, Therapy-Resistant) OR (Therapy Resistant Depression) OR (Therapy-Resistant Depressions) OR (Treatment Resistant Depression) OR (Depression, Treatment Resistant) OR (Depressions, Treatment Resistant) OR (Resistant Depression, Treatment) OR (Resistant Depressions, Treatment) OR (Treatment Resistant Depressions) OR (Refractory Depression) OR (Depression, Refractory) OR (Depressions, Refractory) OR (Refractory Depressions))	
		AND	
		(("Antidepressive Agents"[Mesh]) OR (2-hydroxydesipramine) OR (Adrenergic Reuptake Inhibitors, Monoamine Oxidase) OR (Agents, Antidepressive) OR (Agents, Second-Generation Antidepressive) OR ("Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh]) OR (Agents, Tricyclic Antidepressive) OR (amineptin) OR (Amitriptyline) OR (amitriptyline, chlordiazepoxide drug combination) OR (Antidepressant Drugs) OR (Antidepressant Drugs, Tricyclic) OR (Antidepressants) OR (Antidepressants, Atypical) OR (Antidepressants, Tricyclic) OR ("Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh]) OR (Antidepressive Agents, Second Generation) OR (Antidepressive Drugs, Second Generation) OR (Antidepressive Drugs, Second-Generation) OR (Atypical Antidepressants) OR (Drugs, Antidepressant) OR (Drugs, Second-Generation Antidepressive) OR (Drugs, Tricyclic Antidepressant) OR (Inhibitor, Monoamine Oxidase) OR ("Adrenergic Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR ("Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR (Inhibitors, Adrenergic Reuptake) OR (Inhibitors, Adrenergic Uptake) OR (Inhibitors, MAO) OR (MAO Inhibitors) OR (Monoamine Oxidase Inhibitor) OR (Reuptake Inhibitors, Adrenergic) OR (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase) OR ("Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh]) OR (Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase) OR (RIMA (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase A)) OR (Second-Generation Antidepressive Agents) OR (Second-Generation Antidepressive Drugs) OR Thymoanaleptics OR Thymoleptics OR (Tricyclic Antidepressant Drugs) OR (Tricyclic Antidepressants) OR (Tricyclic Antidepressive Agents) OR (Uptake Inhibitors, Adrenergic) OR (Antidepressants, Atypical) OR (Atypical Antidepressants) OR Clomipramine OR Desipramine OR desmethyldoxepin OR dibenzepin OR Dothiepin OR Doxepin OR Imipramine OR Iprindole OR Lofepamine OR melitracene OR metapramine OR mirtazapine OR ("Nortriptyline"[Mesh]) OR Nortriptyline OR noxiptilin OR Protriptyline OR tianeptine OR Trimipramine OR (5-Hydroxytryptophan) OR Amoxapine OR Bupropion OR Citalopram OR ("Fluoxetine"[Mesh]) OR Fluoxetine OR Fluvoxamine OR Maprotiline OR Mianserin OR nefazodone OR ("Paroxetine"[Mesh]) OR Paroxetine OR ("Quipazine"[Mesh]) OR Quipazine OR Ritanserin OR Sulpiride OR Trazodone OR Tryptophan OR Venlafaxine OR Viloxazine OR ("Ritanserin"[Mesh]) OR ("Sulpiride"[Mesh]) OR ("Citalopram"[Mesh]) OR ("Bupropion"[Mesh]) OR ("Trazodone"[Mesh]) OR ("Tryptophan"[Mesh]) OR ("Viloxazine"[Mesh]) OR ("Mianserin"[Mesh]) OR ("Maprotiline"[Mesh]) OR ("Fluvoxamine"[Mesh]) OR ("Amoxapine"[Mesh]) OR ("Trimipramine"[Mesh]) OR ("5-Hydroxytryptophan"[Mesh]) OR ("Protriptyline"[Mesh]) OR ("Iprindole"[Mesh]) OR ("Lofepamine"[Mesh]) OR ("Imipramine"[Mesh]) OR ("Doxepin"[Mesh]) OR ("Dothiepin"[Mesh]) OR ("Clomipramine"[Mesh]))	365

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
		AND  ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]))	
Substituição	Medline (via PubMed)	AND  (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR ( placebo* [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [pt] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))	365
		AND  (switch OR (alternat* therapy))	
Substituição	Lilacs (via Bireme/BVS)	Depression OR depresión OR depressão OR (síntomas depressivos) OR (Ex F01.145.126.350) OR (depressão endógena) OR (depressivedisorder) OR (trastornodepressivo) OR (transtorno depressivo) OR melancolia OR (depressão neurótica) OR (depressão unipolar) OR (síndrome depressiva) OR (Ex F03.600.300) OR (neurose depressiva) OR (transtorno depressivo maior) OR (depressivedisorder, major) OR (trastornodepressivomayor) OR (depressão involutiva) OR (melancolia involutiva) OR (parafrenia involutiva) OR (psicose involutiva) OR (Ex F03.600.300.375) [Palavras] and Antidepressivos OR (antidepressiveagents) OR (agentes antidepressivos) OR timoanalépticos OR timolépticos OR (Ex D27.505.954.427.700.122) OR (antidepressivos atípicos) OR (antidepressiveagents, second-generation) OR (agentes antidepressivos de segunda generación) OR (antidepressivos de segunda geração) OR (Ex D27.505.954.427.700.122.050) OR (antidepressivos tricíclicos) OR (antidepressive agents, tricyclic) OR (agentes antidepressivos tricíclicos) OR (Ex D27.505.954.427.700.122.055) [Palavras] and (substituição de medicamentos) OR (drugsubstituion) OR (substitución de medicamentos) OR (Ex D057915) [Palavras]	143
Substituição	Cochrane (via Cochrane Library)	(Depression) or (Depression Emotional) or (Depression Endogenous) or (Depression Neurotic) or (Depression Unipolar) or Depressions or Depression or (Depressions Emotional) or (Depressions Endogenous) or (Depressions Neurotic) or (Depressions Unipolar) or (Depressive Disorder) or (Depressive Disorders) or (Depressive Disorders Major) or (Depressive Neuroses) or (Depressive Neurosis) or (Depressive Symptom) or (Depressive Symptoms) or (Depressive Syndrome) or (Depressive Syndromes) or (Disorder Depressive) or (Depressive Disorder Major) or (Disorder Major Depressive) or (Disorders Depressive) or (Disorders Major Depressive) or (Emotional Depression) or (Emotional Depressions) or (Endogenous Depression) or (Endogenous Depressions) or (Major Depressive Disorder) or (Major Depressive Disorders) or Melancholia or Melancholias or (Neuroses Depressive) or (Neurosis Depressive) or (Neurotic Depression) or (Neurotic Depressions) or (Symptom Depressive) or (Symptoms Depressive) or (Syndrome Depressive) or (Syndromes Depressive) or (Unipolar Depression) or (Unipolar Depressions) or (Psychosis Involuntal) or (Involuntal Psychoses) or (Involuntal Psychosis) or (Psychoses Involuntal) or (Paraphrenialnvoluntal) or (Depression Involuntal) or (Involuntal Depression) or (Melancholia Involuntal) or (Involuntal Melancholia)	14
		AND	

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Substituição	Cochrane (via Cochrane Library)	<p>(Antidepressive Agents) or (2 hydroxydesipramine) or (Adrenergic Reuptake Inhibitors Monoamine Oxidase) or (Agents Antidepressive) or (Agents Second Generation Antidepressive) or (Antidepressive Agents Tricyclic) or (Agents Tricyclic Antidepressive) or (amineptin) or (Amitriptyline) or (amitriptyline chlordiazepoxide drug combination) or (Antidepressant Drugs) or (Antidepressant Drugs Tricyclic) or (Antidepressants) or (Antidepressants Atypical) or (Antidepressants Tricyclic) or (Antidepressive Agents Second Generation) or (Antidepressive Agents Second Generation) or (Antidepressive Drugs Second Generation) or (Atypical Antidepressants) or (Drugs Antidepressant) or (Drugs Second Generation Antidepressive) or (Drugs Tricyclic Antidepressant) or (Inhibitor Monoamine Oxidase) or (Adrenergic Uptake Inhibitors) or (Serotonin Uptake Inhibitors) or (Inhibitors Adrenergic Reuptake) or (Inhibitors Adrenergic Uptake) or ( Inhibitors MAO) or (MAO Inhibitors) or (Monoamine Oxidase Inhibitor) or (Reuptake Inhibitors Adrenergic) or (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase) or (Monoamine Oxidase Inhibitors) or (Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase) or (RIMA (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase A)) or (Second Generation Antidepressive Agents) or (Second Generation Antidepressive Drugs) or Thymoanaleptics or Thymoleptics or (Tricyclic Antidepressant Drugs) or (Tricyclic Antidepressants) or (Tricyclic Antidepressive Agents) or (Uptake Inhibitors Adrenergic) or (Antidepressants Atypical) or (Atypical Antidepressants) or Clomipramine or Desipramine or desmethyldoxepin or dibenzepin or Dothiepin or Doxepin or Imipramine or Iprindole or Lofepramine or melitracene or metapramine or mirtazapine or (Nortriptyline) or Nortriptyline or noxiptilin or Protriptyline or tianeptine or Trimipramine or Amoxapine or Bupropion or Citalopram or (Fluoxetine) or Fluoxetine or Fluvoxamine or Maprotiline or Mianserin or nefazodone or (Paroxetine) or Paroxetine or (Quipazine) or Quipazine or Ritanserin or Sulpiride or Trazodone or Venlafaxine or Viloxazine or (Ritanserin) or (Sulpiride) or (Citalopram) or (Bupropion) or (Trazodone) or (Viloxazine) or (Mianserin) or (Maprotiline) or (Fluvoxamine) or (Amoxapine) or (Trimipramine) or (Protriptyline) or (Iprindole) or (Lofepramine) or (Imipramine) or (Doxepin) or (Dothiepin) or (Clomipramine)</p> <p>AND</p> <p>switch or "alternat*therapy"</p>	14
Potencialização	Medline (via PubMed)	<p>("Depression"[Mesh]) OR (Depression, Emotional) OR (Depression, Endogenous) OR (Depression, Neurotic) OR (Depression, Unipolar) OR Depressions OR Depression OR (Depressions, Emotional) OR (Depressions, Endogenous) OR (Depressions, Neurotic) OR (Depressions, Unipolar) OR ("Depressive Disorder"[Mesh]) OR (Depressive Disorders) OR (Depressive Disorders, Major) OR (Depressive Neuroses) OR (Depressive Neurosis) OR (Depressive Symptom) OR (Depressive Symptoms) OR (Depressive Syndrome) OR (Depressive Syndromes) OR (Disorder, Depressive) OR ("Depressive Disorder, Major"[Mesh]) OR (Disorder, Major Depressive) OR (Disorders, Depressive) OR (Disorders, Major Depressive) OR (Emotional Depression) OR (Emotional Depressions) OR (Endogenous Depression) OR (Endogenous Depressions) OR (Major Depressive Disorder) OR (Major Depressive Disorders) OR Melancholia OR Melancholias OR (Neuroses, Depressive) OR (Neurosis, Depressive) OR (Neurotic Depression) OR (Neurotic Depressions) OR (Symptom, Depressive) OR (Symptoms, Depressive) OR (Syndrome, Depressive) OR (Syndromes, Depressive) OR (Unipolar Depression) OR (Unipolar Depressions) OR (Psychosis, Involutional) OR (Involutional Psychoses) OR (Involutional Psychosis) OR (Psychoses, Involutional) OR (Paraphrenia, Involutional) OR (Depression, Involutional) OR (Involutional Depression) OR (Melancholia, Involutional) OR (Involutional Melancholia)</p> <p>AND</p>	840

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
		<p>lithium OR ("lithium"[Mesh]) OR (Thyroid Hormones) OR ("Thyroid hormones"[Mesh]) OR Triiodothyronine OR (Hormones, Thyroid) OR (Hormones, Thyroid) OR (T3 Thyroid Hormone) OR (Thyroid Hormone, T3) OR Liothyronine OR Thyroxine OR (L-Thyroxine) OR (L Thyroxine) OR (Thyroxin) OR (T4 Thyroid Hormone) OR (Thyroid Hormone, T4) OR (Levothyroxine) OR (Antipsychotic drugs) OR ("Antipsychotic drugs "[Mesh]) OR (Antipsychotic Agents) ("Antipsychotic agents "[Mesh])OR (Agents, Antipsychotic) OR ("Agents, Antipsychotic "[Mesh]) OR Antipsychotics OR ("Antipsychotic"[Mesh]) OR (Major Tranquilizers) OR (Tranquilizers, Major) OR (Tranquillizing Agents, Major) OR (Agents, Major Tranquillizing) OR (Major Tranquillizing Agents) OR (Neuroleptic Drugs) OR (Drugs, Neuroleptic) OR Neuroleptics OR (Tranquilizing Agents, Major) OR (Agents, Major Tranquilizing) OR (Major Tranquilizing Agents) OR (Antipsychotic Drugs) OR (Drugs, Antipsychotic) OR (Neuroleptic Agents) OR (Agents, Neuroleptic) OR (Antipsychotic Effect) OR (Effect, Antipsychotic) OR (Antipsychotic Effects) OR (Effects, Antipsychotic) OR risperidone OR olanzapine OR clozapine OR ziprasidone OR paliperidone OR quetiapine OR aripiprazole OR buspirone OR pindolol OR lamotrigine OR Methylphenidate OR (Methylphenidate Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Methylphenidate) OR ("risperidone"[Mesh]) OR ("olanzapine"[Mesh]) OR ("clozapine"[Mesh]) OR ("ziprasidone"[Mesh]) OR ("paliperidone"[Mesh]) OR ("quetiapine"[Mesh]) OR ("aripiprazole"[Mesh]) OR ("buspirone"[Mesh]) OR ("pindolol"[Mesh]) OR ("lamotrigine"[Mesh]) OR ("Methylphenidate"[Mesh])</p> <p>AND</p>	
Potencialização	Medline (via PubMed)	<p>(Drug Polytherapy) OR (Drug Polytherapies) OR (Polytherapies, Drug) OR (Polytherapy, Drug) OR (Therapy, Combination Drug) OR (Combination Drug Therapy) OR (Combination Drug Therapies) OR (Drug Therapies, Combination) OR (Therapies, Combination Drug) OR (Combinations, Drug) OR Polypharmacy OR ("Drug Therapy, Combination"[Mesh]) OR ("Drug Combinations"[Mesh]) OR ("Polypharmacy"[Mesh]) OR (Drug Synergis) OR (Drug Synergism)s OR Synergism, Drug) OR (Synergisms, Drug) OR (Drug Potentiation) OR (Drug Potentiations) OR (Potentiation, Drug) OR (Potentiations, Drug) OR (Drug Augmentation) OR (Augmentation, Drug) OR (Augmentations, Drug) OR (Drug Augmentations) OR ("Drug Synergis"[Mesh]) OR ("Drug Synergisms"[Mesh]) OR("Synergism, Drug"[Mesh]) OR ("Synergisms, Drug"[Mesh]) OR ("Drug Potentiation"[Mesh]) OR ("Drug Potentiations"[Mesh]) OR ("Potentiation, Drug"[Mesh]) OR ("Potentiations, Drug"[Mesh]) OR ("Drug Augmentation"[Mesh]) OR ("Augmentation, Drug"[Mesh]) OR ("Augmentations, Drug"[Mesh]) OR ("Drug Augmentations"[Mesh])</p> <p>AND</p> <p>(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR ( placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [pt] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))</p>	840

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Potencialização	Lilacs (via Bireme/ BVS)	<p>Depression OR depresión OR depressão OR (sintomas depressivos) OR (Ex F01.145.126.350) OR (depressão endógena) OR (depressive disorder) OR (trastorno depresivo) OR (transtorno depressivo) OR melancolia OR (depressão neurótica) OR (depressão unipolar) OR (síndrome depressiva) OR (Ex F03.600.300) OR (neurose depressiva) OR (transtorno depressivo maior) OR (depressive disorder, major) OR (trastorno depresivo mayor) OR (depressão involutiva) OR (melancolia involutiva) OR (parafrenia involutiva) OR (psicose involutiva) OR (Ex F03.600.300.375) [Palavras] AND Antidepressivos OR (antidepressive agents) OR (agentes antidepressivos) OR timoanalépticos OR timolépticos OR (Ex D27.505.954.427.700.122) OR (antidepressivos atípicos) OR (antidepressive agents, second-generation) OR (agentes antidepressivos de segunda generación) OR (antidepressivos de segunda geração) OR (Ex D27.505.954.427.700.122.050) OR (antidepressivos tricíclicos) OR (antidepressive agentes, tricyclic) OR (agentes antidepressivos tricíclicos) OR lithium OR (Thyroid Hormones) Triiodothyronine OR (Hormones, Thyroid) OR (Hormones, Thyroid) OR (T3 Thyroid Hormone) OR (Thyroid Hormone, T3) OR Liothyronine OR Thyroxine OR (L-Thyroxine) OR (L Thyroxine) OR (Thyroxin) OR (T4 Thyroid Hormone) OR (Thyroid Hormone, T4) OR (Levothyroxine) OR (Antipsychotic drugs) OR (Antipsychotic Agents) OR (Agents, Antipsychotic) OR Antipsychotics OR (Major Tranquilizers) OR (Tranquilizers, Major) OR (Tranquillizing Agents, Major) OR (Agents, Major Tranquillizing) OR (Major Tranquillizing Agents) OR (Neuroleptic Drugs) OR (Drugs, Neuroleptic) OR Neuroleptics OR (Tranquilizing Agents, Major) OR (Agents, Major Tranquilizing) OR (Major Tranquilizing Agents) OR (Antipsychotic Drugs) OR (Drugs, Antipsychotic) OR (Neuroleptic Agents) OR (Agents, Neuroleptic) OR (Antipsychotic Effect) OR (Effect, Antipsychotic) OR (Antipsychotic Effects) OR (Effects, Antipsychotic) OR risperidone OR olanzapine OR clozapine OR ziprasidone OR paliperidone OR quetiapine OR aripiprazole OR buspirone OR pindolol OR lamotrigine OR Methylphenidate OR (Methylphenidate Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Methylphenidate) OR (Ex D27.505.954.427.700.122.055) [Palavras] AND (terapia por drogas combinada) OR (drug therapy, combination) OR (quimioterapia combinada) OR poliquimioterapia OR (Ex E02.319.310) OR (combined modality therapy) OR (terapia combinada) OR (tratamento multimodal) OR (Drug Polytherapy) OR (Drug Polytherapies) OR (Polytherapies, Drug) OR (Polytherapy, Drug) OR (Therapy, Combination Drug) OR (Combination Drug Therapy) OR (Combination Drug Therapies) OR (Drug Therapies, Combination) OR (Therapies, Combination Drug) OR (Combinations, Drug) OR Polypharmacy OR (Drug Synergis) OR (Drug Synergisms) OR( Synergism, Drug) OR (Synergisms, Drug) OR (Drug Potentiation) OR (Drug Potentiations) OR (Potentiation, Drug) OR (Potentiations, Drug) OR (Drug Augmentation) OR (Augmentation, Drug) OR (Augmentations, Drug) OR (Drug Augmentations) OR (Ex E02.186) [Palavras]</p>	136
Potencialização	Cochrane (via Cochrane Library)	<p>(Depression) or (Depression Emotional) or (Depression Endogenous) or (Depression Neurotic) or (Depression Unipolar) or Depressions or Depression or (Depressions Emotional) or (Depressions Endogenous) or (Depressions Neurotic) or (Depressions Unipolar) or (Depressive Disorder) or (Depressive Disorders) or (Depressive Disorders Major) or (Depressive Neuroses) or (Depressive Neurosis) or (Depressive Symptom) or (Depressive Symptoms) or (Depressive Syndrome) or (Depressive Syndromes) or (Disorder Depressive) or (Depressive Disorder Major) or (Disorder Major Depressive) or (Disorders Depressive) or (Disorders Major Depressive) or (Emotional Depression) or (Emotional Depressions) or (Endogenous Depression) or (Endogenous Depressions) or (Major Depressive Disorder) or (Major Depressive Disorders) or Melancholia or Melancholias or (Neuroses Depressive) or (Neurosis Depressive) or (Neurotic Depression) or (Neurotic Depressions) or (Symptom Depressive) or (Symptoms Depressive) or (Syndrome Depressive) or (Syndromes Depressive) or (Unipolar Depression) or (Unipolar Depressions) or (Psychosis Involuntal) or (Involuntal Psychoses) or (Involuntal Psychosis) or (Psychoses Involuntal) or (ParaphrenialInvoluntal) or (Depression Involuntal) or (Involuntal Depression) or (Melancholia Involuntal) or (Involuntal Melancholia)</p> <p>AND</p>	1486

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Potencialização	Cochrane (via Cochrane Library)	<p>(Antidepressive Agents) or (2 hydroxydesipramine) or (Adrenergic Reuptake Inhibitors Monoamine Oxidase) or (Agents Antidepressive) or (Agents Second Generation Antidepressive) or (Antidepressive Agents Tricyclic) or (Agents Tricyclic Antidepressive) or (amineptin) or (Amitriptyline) or (amitriptyline chlordiazepoxide drug combination) or (Antidepressant Drugs) or (Antidepressant Drugs Tricyclic) or (Antidepressants) or (Antidepressants Atypical) or (Antidepressants Tricyclic) or (Antidepressive Agents Second Generation) or (Antidepressive Agents Second Generation) or (Antidepressive Drugs Second Generation) or (Antidepressive Drugs Second Generation) or (Atypical Antidepressants) or (Drugs Antidepressant) or (Drugs Second Generation Antidepressive) or (Drugs Tricyclic Antidepressant) or (Inhibitor Monoamine Oxidase) or (Adrenergic Uptake Inhibitors) or (Serotonin Uptake Inhibitors) or (Inhibitors Adrenergic Reuptake) or (Inhibitors Adrenergic Uptake) or (Inhibitors MAO) or (MAO Inhibitors) or (Monoamine Oxidase Inhibitor) or (Reuptake Inhibitors Adrenergic) or (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase) or (Monoamine Oxidase Inhibitors) or (Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase) or (RIMA (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase A)) or (Second Generation Antidepressive Agents) or (Second Generation Antidepressive Drugs) or Thymoanaleptics or Thymoleptics or (Tricyclic Antidepressant Drugs) or (Tricyclic Antidepressants) or (Tricyclic Antidepressive Agents) or (Uptake Inhibitors Adrenergic) or (Antidepressants Atypical) or (Atypical Antidepressants) or Clomipramine or Desipramine or desmethyllohexipin or dibenzepin or Dothiepin or Doxepin or Imipramine or lprindole or Lofepramine or melitracene or metapramine or mirtazapine or (Nortriptyline) or Nortriptyline or noxiptilin or Protriptyline or tianeptine or Trimipramine or Amoxapine or Bupropion or Citalopram or (Fluoxetine) or Fluoxetine or Fluvoxamine or Maprotiline or Mianserin or nefazodone or (Paroxetine) or Paroxetine or (Quipazine) or Quipazine or Ritanserin or Sulpiride or Trazodone or Venlafaxine or Viloxazine or (Ritanserin) or (Sulpiride) or (Citalopram) or (Bupropion) or (Trazodone) or (Viloxazine) or (Mianserin) or (Maprotiline) or (Fluvoxamine) or (Amoxapine) or (Trimipramine) or (Protriptyline) or (lprindole) or (Lofepramine) or (Imipramine) or (Doxepin) or (Dothiepin) or (Clomipramine) or (lithium) or (thyroid hormones) or (triiodothyronine) or (t3 thyroid hormone) or (liothyronine) or (thyroxine) or (l thyroxine) or (thyroxin) or (t4 thyroid hormone) or (levothyroxine) or (antipsychotic drugs) or (antipsychotic agents) or (antipsychotics) or (major tranquilizers) or (major tranquilizing agents) or (neuroleptic drugs) or (neuroleptics) or (major tranquilizing agents) or (antipsychotic drugs) or (neuroleptic agents) or (antipsychotic effect) or (antipsychotic effects) or (risperidone) or (olanzapine) or (clozapine) or (ziprasidone) or (paliperidone) or (quetiapine) or (aripiprazole) or (buspirone) or (pindolol) or (lamotrigine) or (methylphenidate) or (methylphenidate hydrochloride)</p> <p>AND</p> <p>(Drug Polytherapy) or (Drug Polytherapies) or (Polytherapies Drug) or (Polytherapy Drug) or (Therapy Combination Drug) or (Combination Drug Therapy) or (Combination Drug Therapies) or (Drug Therapies Combination) or (Therapies Combination Drug) or (Combinations Drug) or Polypharmacy or (Drug Therapy Combination) or (Drug Combinations) or (Polypharmacy) or (Drug Synergis) or (Drug Synergisms) or (Drug Potentiation) or (Drug Potentiations) or (Drug Augmentation) or (Drug Augmentations)</p>	1486
Combinação	Medline (via PubMed)	<p>("Depression"[Mesh]) OR (Depression, Emotional) OR (Depression, Endogenous) OR (Depression, Neurotic) OR (Depression, Unipolar) OR Depressions OR Depression OR (Depressions, Emotional) OR (Depressions, Endogenous) OR (Depressions, Neurotic) OR (Depressions, Unipolar) OR ("Depressive Disorder"[Mesh]) OR (Depressive Disorders) OR (Depressive Disorders, Major) OR (Depressive Neuroses) OR (Depressive Neurosis) OR (Depressive Symptom) OR (Depressive Symptoms) OR (Depressive Syndrome) OR (Depressive Syndromes) OR (Disorder, Depressive) OR ("Depressive Disorder, Major"[Mesh]) OR (Disorder, Major Depressive) OR (Disorders, Depressive) OR (Disorders, Major Depressive) OR (Emotional Depression) OR (Emotional Depressions) OR (Endogenous Depression) OR (Endogenous Depressions) OR (Major Depressive Disorder) OR (Major Depressive Disorders) OR Melancholia OR Melancholias OR (Neuroses, Depressive) OR (Neurosis, Depressive) OR (Neurotic Depression) OR (Neurotic Depressions) OR (Symptom, Depressive) OR (Symptoms, Depressive) OR (Syndrome, Depressive) OR (Syndromes, Depressive) OR (Unipolar Depression) OR (Unipolar Depressions) OR (Psychosis, Involutional) OR (Involutional Psychoses) OR (Involutional Psychosis) OR (Psychoses, Involutional) OR (Paraphrenia, Involutional) OR (Depression, Involutional) OR (Involutional Depression) OR (Melancholia, Involutional) OR (Involutional Melancholia)</p> <p>AND</p>	2465

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Combinação	Medline (via PubMed)	<p>("Antidepressive Agents"[Mesh]) OR (2-hydroxydesipramine) OR (Adrenergic Reuptake Inhibitors, Monoamine Oxidase) OR (Agents, Antidepressive) OR (Agents, Second-Generation Antidepressive) OR ("Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh]) OR (Agents, Tricyclic Antidepressive) OR (am ineptin) OR (Amitriptyline) OR (amitriptyline, chlordiazepoxide drug combination) OR (Antidepressant Drugs) OR (Antidepressant Drugs, Tricyclic) OR (Antidepressants) OR (Antidepressants, Atypical) OR (Antidepressants, Tricyclic) OR ("Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh]) OR (Antidepressive Agents, Second-Generation) OR (Antidepressive Drugs, Second-Generation) OR (Antidepressive Drugs, Second-Generation) OR (Atypical Antidepressants) OR (Drugs, Antidepressant) OR (Drugs, Second-Generation Antidepressive) OR (Drugs, Tricyclic Antidepressant) OR (Inhibitor, Monoamine Oxidase) OR ("Adrenergic Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR ("Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR (Inhibitors, Adrenergic Reuptake) OR (Inhibitors, Adrenergic Uptake) OR (Inhibitors, MAO) OR (MAO Inhibitors) OR (Monoamine Oxidase Inhibitor) OR (Reuptake Inhibitors, Adrenergic) OR (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase) OR ("Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh]) OR (Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase) OR (RIMA (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase A)) OR (Second-Generation Antidepressive Agents) OR (Second-Generation Antidepressive Drugs) OR Thymoanaleptics OR Thymoleptics OR (Tricyclic Antidepressant Drugs) OR (Tricyclic Antidepressants) OR (Tricyclic Antidepressive Agents) OR (Uptake Inhibitors, Adrenergic) OR (Antidepressants, Atypical) OR (Atypical Antidepressants) OR Clomipramine OR Desipramine OR desmethyllohexepin OR dibenzepin OR Dothiepin OR Doxepin OR Imipramine OR Iprindole OR Lofepamine OR melitracene OR metapramine OR mirtazapine OR ("Nortriptyline"[Mesh]) OR Nortriptyline OR noxiptilin OR Protriptyline OR tianeptine OR Trimipramine OR (5-Hydroxytryptophan) OR Amoxapine OR Bupropion OR Citalopram OR ("Fluoxetine"[Mesh]) OR Fluoxetine OR Fluvoxamine OR Maprotiline OR Mianserin OR nefazodone OR ("Paroxetine"[Mesh]) OR Paroxetine OR ("Quipazine"[Mesh]) OR Quipazine OR Ritanserin OR Sulpiride OR Trazodone OR Tryptophan OR Venlafaxine OR Viloxazine OR ("Ritanserin"[Mesh]) OR ("Sulpiride"[Mesh]) OR ("Citalopram"[Mesh]) OR ("Bupropion"[Mesh]) OR ("Trazodone"[Mesh]) OR ("Tryptophan"[Mesh]) OR ("Viloxazine"[Mesh]) OR ("Mianserin"[Mesh]) OR ("Maprotiline"[Mesh]) OR ("Fluvoxamine"[Mesh]) OR ("Amoxapine"[Mesh]) OR ("Trimipramine"[Mesh]) OR ("5-Hydroxytryptophan"[Mesh]) OR ("Protriptyline"[Mesh]) OR ("Iprindole"[Mesh]) OR ("Lofepamine"[Mesh]) OR ("Imipramine"[Mesh]) OR ("Doxepin"[Mesh]) OR ("Dothiepin"[Mesh]) OR ("Clomipramine"[Mesh])</p> <p>AND</p> <p>(Drug Polytherapy) OR (Drug Polytherapies) OR (Polytherapies, Drug) OR (Polytherapy, Drug) OR (Therapy, Combination Drug) OR (Combination Drug Therapy) OR (Combination Drug Therapies) OR (Drug Therapies, Combination) OR (Therapies, Combination Drug) OR (Combinations, Drug) OR Polypharmacy OR ("Drug Therapy, Combination"[Mesh]) OR ("Drug Combinations"[Mesh]) OR ("Polypharmacy"[Mesh])</p> <p>AND</p> <p>(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR ( placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [pt] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])</p>	2465
Combinação	Lilacs (via Bireme/BVS)	<p>Depression OR depresión OR depressão OR (síntomas depressivos) OR (Ex F01.145.126.350) OR (depressão endógena) OR (depressive disorder) OR (trastorno depressivo) OR (transtorno depressivo) OR melancolia OR (depressão neurótica) OR (depressão unipolar) OR (síndrome depressiva) OR (Ex F03.600.300) OR (neurose depressiva) OR (transtorno depressivo maior) OR (depressive disorder, major) OR (trastorno depressivo mayor) OR (depressão involutiva) OR (melancolia involutiva) OR (parafrenia involutiva) OR (psicose involutiva) OR (Ex F03.600.300.375) [Palavras] AND Antidepressivos OR (antidepressive agents) OR (agentes antidepressivos) OR timoanalépticos OR timolépticos OR (Ex D27.505.954.427.700.122) OR (antidepressivos atípicos) OR (antidepressive agents, second-generation) OR (agentes antidepressivos de segunda generación) OR (antidepressivos de segunda geração) OR (Ex D27.505.954.427.700.122.050) OR (antidepressivos tricíclicos) OR (antidepressive agents, tricyclic) OR (agentes antidepressivos tricíclicos) OR (Ex D27.505.954.427.700.122.055) [Palavras] AND (terapia por drogas combinada) OR (drug therapy, combination) OR (quimioterapia combinada) OR poliquimioterapia OR (Ex E02.319.310) OR (combined modality therapy) OR (terapia combinada) OR (tratamento multimodal) OR (Ex E02.186) [Palavras]</p>	7

Continua...



Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
		(Depression) or (Depression Emotional) or (Depression Endogenous) or (Depression Neurotic) or (Depression Unipolar) or Depressions or Depression or (Depressions Emotional) or (Depressions Endogenous) or (Depressions Neurotic) or (Depressions Unipolar) or (Depressive Disorder) or (Depressive Disorders) or (Depressive Disorders Major) or (Depressive Neuroses) or (Depressive Neurosis) or (Depressive Symptom) or (Depressive Symptoms) or (Depressive Syndrome) or (Depressive Syndromes) or (Disorder Depressive) or (Depressive Disorder Major) or (Disorder Major Depressive) or (Disorders Depressive) or (Disorders Major Depressive) or (Emotional Depression) or (Emotional Depressions) or (Endogenous Depression) or (Endogenous Depressions) or (Major Depressive Disorder) or (Major Depressive Disorders) or Melancholia or Melancholias or (Neuroses Depressive) or (Neurosis Depressive) or (Neurotic Depression) or (Neurotic Depressions) or (Symptom Depressive) or (Symptoms Depressive) or (Syndrome Depressive) or (Syndromes Depressive) or (Unipolar Depression) or (Unipolar Depressions) or (Psychosis Involuntional) or (Involuntional Psychoses) or (Involuntional Psychosis) or (Psychoses Involuntional) or (ParaphrenialInvoluntional) or (Depression Involuntional) or (Involuntional Depression) or (Melancholia Involuntional) or (Involuntional Melancholia)	
		AND	
Combinação	Cochrane (via Cochrane Library)	(Antidepressive Agents) or (2 hydroxydesipramine) or (Adrenergic Reuptake Inhibitors Monoamine Oxidase) or (Agents Antidepressive) or (Agents Second Generation Antidepressive) or (Antidepressive Agents Tricyclic) or (Agents Tricyclic Antidepressive) or (amineptin) or (Amitriptyline) or (amitriptyline chlordiazepoxide drug combination) or (Antidepressant Drugs) or (Antidepressant Drugs Tricyclic) or (Antidepressants) or (Antidepressants Atypical) or (Antidepressants Tricyclic) or (Antidepressive Agents Second Generation) or (Antidepressive Agents Second Generation) or (Antidepressive Drugs Second Generation) or (Antidepressive Drugs Second Generation) or (Atypical Antidepressants) or (Drugs Antidepressant) or (Drugs Second Generation Antidepressive) or (Drugs Tricyclic Antidepressant) or (Inhibitor Monoamine Oxidase) or (Adrenergic Uptake Inhibitors) or (Serotonin Uptake Inhibitors) or (Inhibitors Adrenergic Reuptake) or (Inhibitors Adrenergic Uptake) or ( Inhibitors MAO) or (MAO Inhibitors) or (Monoamine Oxidase Inhibitor) or (Reuptake Inhibitors Adrenergic) or (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase) or (Monoamine Oxidase Inhibitors) or (Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase) or (RIMA (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase A)) or (Second Generation Antidepressive Agents) or (Second Generation Antidepressive Drugs) or Thymoanaleptics or Thymoleptics or (Tricyclic Antidepressant Drugs) or (Tricyclic Antidepressants) or (Tricyclic Antidepressive Agents) or (Uptake Inhibitors Adrenergic) or (Antidepressants Atypical) or (Atypical Antidepressants) or Clomipramine or Desipramine or desmethyldoxepin or dibenzepin or Dothiepin or Doxepin or Imipramine or Iprindole or Lofepramine or melitracene or metapramine or mirtazapine or (Nortriptyline) or Nortriptyline or noxipitilil or Protriptyline or tianeptine or Trimipramine or Amoxapine or Bupropion or Citalopram or (Fluoxetine) or Fluoxetine or Fluvoxamine or Maprotiline or Mianserin or nefazodone or (Paroxetine) or Paroxetine or (Quipazine) or Quipazine or Ritanserin or Sulpiride or Trazodone or Venlafaxine or Viloxazine or (Ritanserin) or (Sulpiride) or (Citalopram) or (Bupropion) or (Trazodone) or (Viloxazine) or (Mianserin) or (Maprotiline) or (Fluvoxamine) or (Amoxapine) or (Trimipramine) or (Protriptyline) or (Iprindole) or (Lofepramine) or (Imipramine) or (Doxepin) or (Dothiepin) or (Clomipramine)	266
		AND	
		(Drug Polytherapy) or (Drug Polytherapies) or (Polytherapies Drug) or (Polytherapy Drug) or (Therapy Combination Drug) or (Combination Drug Therapy) or (Combination Drug Therapies) or (Drug Therapies Combination) or (Therapies Combination Drug) or (Combinations Drug) or Polypharmacy or (Drug Therapy Combination) or (Drug Combinations) or (Polypharmacy)	

## RESULTADOS

### Troca de antidepressivos

Foram selecionados seis artigos específicos sobre troca de antidepressivos em DR. As características desses artigos estão

detalhadas na **Tabela 2**.<sup>9-15</sup> O Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) é um estudo de efetividade, multicêntrico, patrocinado pelo Instituto Nacional de Saúde Mental (NIHM) dos Estados Unidos, cujo objetivo foi avaliar opções de tratamento sequenciais para DR após falência em etapa prévia. Na segunda etapa do STAR\*D, foi avaliada a eficácia e

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos sobre substituição de antidepressivos na depressão refratária

Estudos	Tipo de estudo	Objetivo	Fármacos ou estudos	Desfechos	Conclusão
Fava e cols. <sup>10</sup>	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	Comparar substituição após resistência a dois antidepressivos	Mirtazapina Nortriptilina	Remissão	Sem diferença entre as taxas de remissão da mirtazapina (12,3%) e da nortriptilina (19,8%) e tolerabilidade
Rush e cols. <sup>9</sup>	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	Comparar substituição após resistência ao citalopram	Bupropiona Sertralina Venlafaxina	Remissão	Não houve diferença entre as taxas de remissão (sertralina, 18%; bupropiona, 21%; venlafaxina, 25%) e tolerabilidade
Perahia e cols. <sup>13</sup>	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	Comparar interrupção abrupta <i>versus</i> gradual do ISRS ineficaz na realização de substituição por duloxetina	Duloxetina	Alteração nos escores entre o <i>baseline</i> e 10 semanas; remissão	Não houve diferença entre os grupos na alteração dos escores e nas taxas de remissão do grupo retirada abrupta (35,7%) e o de retirada lenta (37,2%)
Papakostas e cols. <sup>15</sup>	Metanálise	Comparar a substituição em pacientes que não responderam a ISRSs por antidepressivo da mesma classe ou de outra classe	4 ensaios	Remissão	Remissão no grupo ISRS/ISR superior ao grupo ISRS/não ISRS (28,0% <i>versus</i> 23,5%). Sem diferença na tolerabilidade
Fang e cols. <sup>12</sup>	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego	Comparar a eficácia da substituição em depressão resistente a 2 antidepressivos	Venlafaxina Mirtazapina Paroxetina	Remissão	Não houve diferença nas taxas de remissão (venlafaxina, 42,0%; mirtazapina, 36,4%, paroxetina, 46,7%) e na tolerabilidade
Romera e cols. <sup>14</sup>	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	Comparar substituição após resistência ao escitalopram de 4 semanas <i>versus</i> resistência de 8 semanas	Duloxetina	Tempo para resposta; resposta; remissão	Sem diferença no tempo para resposta; taxa de remissão na troca precoce (43,3%) superior à taxa da troca tardia (35,6%)
Montgomery e cols. <sup>11</sup>	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico	Comparar substituição após resistência a um ISRS (citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina) ou a um IRSN (duloxetina, venlafaxina)	Vortioxetina Agomelatina	Mudança de escore do <i>baseline</i> até as semanas 8 e 12; remissão	Redução do escore MADRS no grupo vortioxetina superior à redução grupo agomelatina (16,1 pontos <i>versus</i> 14,4 pontos) Remissão no grupo vortioxetina superior ao grupo agomelatina (55,2% <i>versus</i> 39,4%) A descontinuação por eventos adversos foi menor no grupo da vortioxetina (5,9% <i>versus</i> 9,5%). A descontinuação por eventos adversos foi menor no grupo da vortioxetina (5,9% <i>versus</i> 9,5%)

ISRS = inibidor seletivo de recaptção de serotonina; IRSN = inibidor de recaptção de serotonina e noradrenalina; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.

tolerabilidade da substituição do citalopram por sertralina, bupropiona ou venlafaxina, em pacientes resistentes ao citalopram. Não houve diferença significativa entre os três antidepressivos em relação à eficácia e tolerabilidade.<sup>9</sup> A terceira etapa incluiu a avaliação da mirtazapina *versus* nortriptilina em pacientes resistentes às duas etapas anteriores. Não houve diferença significativa em relação à eficácia e tolerabilidade.<sup>10</sup>

Além das publicações relacionadas ao STAR\*D, houve um número pequeno de ensaios avaliando a estratégia de substituição, sendo dois estudos comparando antidepressivos e três comparando formas de substituição. Entre os que compararam antidepressivos, um estudo mostrou a superioridade da vortioxetina sobre a agomelatina na remissão dos sintomas depressivos em pacientes refratários a inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) ou inibidores de recaptção

de serotonina e noradrenalina (IRSNs).<sup>11</sup> Fang e cols. não encontraram diferença de remissão entre a venlafaxina, mirtazapina e paroxetina em pacientes refratários a dois antidepressivos.<sup>12</sup> Em três ensaios clínicos, foram comparadas características específicas na substituição. No primeiro, comparou-se a interrupção abrupta *versus* lenta do ISRS em uso, com substituição pela duloxetina. Não houve diferença entre as estratégias.<sup>13</sup> No segundo estudo, foi comparada a substituição de escitalopram após quatro semanas de resistência *versus* a substituição convencional, após oito semanas de resistência. Não houve diferença no desfecho primário, mas a substituição precoce mostrou maior taxa de remissão.<sup>14</sup> No terceiro estudo, uma metanálise, os autores sugeriram um pequeno benefício na substituição do primeiro antidepressivo por antidepressivos de outra classe em relação à troca pela mesma classe em DR a ISRSs.<sup>15</sup>

## Potencialização

Foram selecionados três estudos (duas metanálises e um ensaio clínico), descritos na **Tabela 3**.<sup>16-18</sup> Em um estudo de metanálise de *network*, quetiapina, aripiprazol, hormônio tireoidiano e lítio foram eficazes. As evidências mais robustas foram em relação à quetiapina e ao aripiprazol.<sup>16</sup> Uma segunda metanálise de *network* avaliou especificamente a eficácia de antipsicóticos de segunda geração (aripiprazol, quetiapina, olanzapina/fluoxetina e risperidona). Todos os antipsicóticos utilizados em dose convencional foram eficazes, sem diferença entre eles. As taxas de descontinuação por eventos adversos foram superiores ao placebo para todos os antipsicóticos, exceto para a risperidona.<sup>17</sup> Em um ensaio clínico controlado por placebo, com pacientes que não responderam a escitalopram, a ziprasidona mostrou eficácia, mas com taxas de descontinuação por eventos adversos superiores ao placebo.<sup>18</sup>

## Combinação de antidepressivos

Os ensaios clínicos envolvendo combinação de antidepressivos podem ser divididos em dois grupos. No primeiro, a combinação de antidepressivos é empregada desde o início do tratamento. O objetivo é avaliar se o uso de antidepressivos combinados é superior ao uso de antidepressivo único, independentemente de resistência ao tratamento.<sup>19</sup> Como o presente artigo versa sobre depressão refratária, esses ensaios não foram incluídos. No segundo grupo, os ensaios clínicos são específicos para pacientes com DR. São desenvolvidos em duas etapas. A inicial consiste no emprego de antidepressivo em monoterapia. A segunda fase, randomizada, envolve os pacientes resistentes ao tratamento inicial. Consiste na comparação entre a adição de um segundo antidepressivo ao primeiro *versus* a continuação do primeiro antidepressivo em monoterapia.<sup>7</sup>

Foi incluída uma revisão sistemática recente (**Tabela 4**)<sup>19,20</sup> e um pequeno estudo publicado posteriormente.<sup>7,20</sup> A revisão

**Tabela 3.** Característica dos estudos incluídos sobre potencialização de antidepressivos na depressão refratária

Estudos	Tipo de estudo	Objetivo	Fármacos ou estudos	Desfechos	Conclusão
Zhou e cols. <sup>16</sup>	Metanálise	Comparar eficácia e tolerabilidade de potencializadores em depressão refratária	48	Resposta	Quetiapina, aripiprazol, hormônio tireoidiano e lítio superiores a placebo. Evidência de eficácia mais robusta para quetiapina e aripiprazol
Zhou e cols. <sup>17</sup>	Metanálise	Comparar eficácia e tolerabilidade de antipsicóticos de segunda geração (ARI1, ARI2, OF1, OF2, QET1, QET2, RIS) como potencializadores	18	Resposta	Todos os antipsicóticos em dose convencional foram mais eficazes que placebo, sem diferença entre eles. Exceto risperidona, todos tiveram taxas de descontinuação por eventos adversos superiores a placebo. Antipsicóticos em dose baixa não foram melhores que placebo
Papakostas e cols. <sup>18</sup>	Ensaio clínico, duplo-cego, controlado com placebo	Comparar eficácia de potencialização com ziprasidona <i>versus</i> placebo em pacientes resistentes a escitalopram	Ziprasidona	Resposta	Resposta da ziprasidona (35,2%) significativamente superior ao placebo (20,5%). Tolerabilidade da ziprasidona significativamente inferior

ARI1 = aripiprazol dose baixa; ARI2 = aripiprazol dose convencional; OF1 = olanzapina + fluoxetina dose baixa; OF2 = olanzapina + fluoxetina dose convencional; QET1 = quetiapina dose baixa; QET2 = quetiapina dose convencional; RIS = risperidona dose convencional

**Tabela 4.** Característica dos estudos incluídos sobre combinação de antidepressivos na depressão refratária

Estudos	Tipo de estudo	Objetivo	Fármacos ou estudos	Desfechos	Conclusão
Rocha e cols. <sup>19</sup>	Revisão sistemática	Comparar acréscimo de antidepressivo <i>versus</i> continuidade do primeiro antidepressivo em pacientes resistentes	5	Remissão	O uso de combinação de antidepressivos em respondedores incompletos não tem suporte na literatura
Fornaro e cols. <sup>20</sup>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo	Comparar combinação de antidepressivo <i>versus</i> placebo em depressão atípica resistente	Bupropiona Placebo	Resposta	Sem diferença de resposta entre bupropiona e placebo (26,1% x 21,7%)

sistemática incluiu cinco ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo, com total de 483 pacientes.<sup>7</sup> Não foi possível realizar uma metanálise em virtude do pequeno número de estudos e da inconsistência na direção do efeito. Apenas dois pequenos estudos relataram benefício da associação de um segundo antidepressivo ao antidepressivo inicial em pacientes com resposta parcial. Os autores concluíram que não há suporte na literatura para o uso de combinação de antidepressivos em pacientes resistentes. Em 2014, foi publicado um estudo que incluiu apenas 46 pacientes com depressão atípica resistente à duloxetine que não mostrou diferença entre a combinação com bupropiona ou placebo.<sup>20</sup>

No STAR\*D, o primeiro estudo de combinação foi conduzido na etapa dois, com os pacientes que não responderam ao citalopram. Não houve diferença na efetividade da combinação do citalopram com a bupropiona (39%) *versus* a combinação com a buspirona (33%).<sup>21</sup> O segundo ensaio, que comparou a substituição por tranilcipromina *versus* a combinação de venlafaxina com a mirtazapina, foi descrito no tópico substituição.<sup>22</sup>

## DISCUSSÃO

As evidências acerca da eficácia e efetividade da troca de antidepressivos em pacientes resistentes ao tratamento são limitadas. Não há estudos controlados por placebo ou pelo menos controlados pela continuidade do primeiro antidepressivo. Em geral, os estudos isolados não mostram maior eficácia de um antidepressivo em relação aos demais. Apenas os resultados de uma metanálise sugerem pequena vantagem na troca por antidepressivos de outra classe em DR a ISRSs.<sup>15</sup> O momento mais favorável à substituição foi avaliado em apenas um estudo que indicou melhores resultados com a troca efetuada mais precocemente.<sup>14</sup> Esse resultado necessita replicação. A decisão de retirada abrupta ou gradual do primeiro antidepressivo também foi pouco avaliada, mas na prática clínica são consideradas as características farmacodinâmicas dos antidepressivos envolvidos.

Em realização à potencialização, há várias propostas na literatura. Vários estudos envolvendo diversas substâncias (adenosilmetionina, anti-inflamatórios, buspirona, estimulantes, lamotrigina, metilfolato, modafinila, ômega-3, pindolol e pramipexole) foram publicados. A maioria dos agentes potencializadores foi avaliada em poucos ensaios clínicos que incluíram pequeno número de pacientes. Entretanto, três estratégias estão muito bem estabelecidas: a potencialização pelo lítio, por hormônio tireoideano e por antipsicóticos de segunda geração. As evidências são mais robustas em relação ao aripiprazol e quetiapina.<sup>16-18</sup> Entretanto, o uso de antipsicóticos como potencializadores envolve uma cuidadosa

avaliação risco-benefício, em virtude do perfil de efeitos colaterais em curto e longo prazo (obesidade, sedação, síndrome metabólica e efeitos extrapiramidais).

As evidências em relação à combinação de antidepressivos em DR são reduzidas. Em revisão sistemática<sup>7</sup> que incluiu cinco estudos,<sup>23-27</sup> apenas dois pequenos ensaios mostraram benefício da combinação.<sup>23,26</sup> Entretanto, o grupo controle foi constituído pelo antidepressivo inicial sem aumento da dose, o que não corresponde à prática clínica. Os antidepressivos empregados nesses dois estudos apresentam fortes propriedades hipnóticas, ansiolíticas e orexígenas que podem ter influenciado na queda da pontuação das escalas de depressão, sem que fosse analisado o efeito nos sintomas nucleares da depressão. Apenas um número reduzido de combinações foi avaliado. Não há informações sobre outras combinações. A inclusão nos estudos de combinação de um grupo constituído do novo antidepressivo utilizado isoladamente é essencial para informar se um eventual benefício da combinação não poderia ser obtido pela substituição do antidepressivo. Esse controle ocorreu apenas em um dos ensaios.<sup>26</sup> Recentemente, um pequeno ensaio com pacientes com depressão atípica resistente não mostrou benefícios da bupropiona.<sup>20</sup>

No STAR\*D, dois estudos incluíram a avaliação de combinações. Entretanto, os objetivos desses estudos foram diferentes dos anteriores. O primeiro avaliou a combinação de citalopram com bupropiona *versus* a combinação de citalopram com um fármaco não antidepressivo, a buspirona, em pacientes resistentes ao citalopram. Não houve diferença entre os grupos.<sup>21</sup> O segundo ensaio comparou a combinação de venlafaxina com a mirtazapina *versus* a substituição por tranilcipromina. Não houve diferença de efetividade entre os grupos.<sup>22</sup>

Os dados acerca da tolerabilidade da combinação de antidepressivos, realizada pelo acréscimo de um segundo antidepressivo na vigência de resistência ao primeiro, são ainda mais esparsos que os dados de eficácia.

Não há dados definitivos acerca da eficácia comparada entre as diversas estratégias farmacológicas utilizadas em DR. Em uma análise combinada de dados obtidos no estudo STAR\*D, não houve diferença entre a substituição de antidepressivo *versus* a potencialização. Entretanto, os indivíduos que apresentaram resposta parcial e sintomatologia residual leve pareceram ter maior benefício com a potencialização.<sup>28</sup>

## CONCLUSÃO

Os ensaios clínicos que avaliam o tratamento farmacológico da depressão mostram taxas de remissão muito baixas.

Na prática clínica, são utilizadas várias estratégias para a abordagem da DR. Entretanto, em geral, essas estratégias foram pouco estudadas. O número de ensaios é pequeno e as limitações metodológicas são significativas. Apenas três abordagens têm forte evidência de eficácia: a potencialização com lítio, com hormônio tireoideano e com alguns

antipsicóticos de segunda geração. São necessários estudos controlados com placebo, com número adequado de pacientes e de curto e longo prazo. Também são necessárias análises de custo-benefício. Finalmente, esforços devem ser realizados para a identificação de características que permitam a individualização da melhor estratégia na DR.

## REFERÊNCIAS

- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010. *PloS One*. 2013;8(7):e69637.
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575-86.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
- Casacalenda N, Perry JC, Looper K. Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry*. 2002;159(8):1354-60.
- Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2002;180:396-404.
- Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*. 2011;71(1):43-64.
- Lopes Rocha F, Fuzikawa C, Riera R, Ramos MG, Hara C. Antidepressant combination for major depression in incomplete responders--a systematic review. *J Affect Disord*. 2013;144(1-2):1-6.
- Epstein I, Szpindel I, Katzman MA. Pharmacological approaches to manage persistent symptoms of major depressive disorder: rationale and therapeutic strategies. *Psychiatry Res*. 2014;220 Suppl 1:S15-33.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1231-42.
- Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1161-72.
- Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(5):470-82.
- Fang Y, Yuan C, Xu Y, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: a double-blind, randomized pilot study in a Chinese population. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(4):357-64.
- Perahia DG, Quail D, Desai D, Corruble E, Fava M. Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: a multicenter trial comparing 2 switching techniques. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):95-105.
- Romera I, Pérez V, Menchón JM, et al. Early switch strategy in patients with major depressive disorder: a double-blind, randomized study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):479-86.
- Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*. 2008;63(7):699-704.
- Zhou X, Ravindran AV, Qin B, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(4):e487-98.
- Zhou X, Keitner GI, Qin B, et al. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(11). pii: pyv060.
- Papakostas GI, Fava M, Baer L, et al. Ziprasidone Augmentation of Escitalopram for Major Depressive Disorder: Efficacy Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(12):1251-8.
- Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):278-81.
- Fornaro M, Martino M, Mattei C, et al. Duloxetine-bupropion combination for treatment-resistant atypical depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(8):1269-78.
- Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1243-52.
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1531-41; quiz 1666.
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry*. 2002;51(2):183-8.
- Fava M, Alpert J, Nierenberg A, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(4):379-87.

25. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry*. 1994;151(9):1372-4.
26. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;103(1):66-72.
27. Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161(2):143-51.
28. Gaynes BN, Dusetzina SB, Ellis AR, et al. Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR\*D. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(1):114-9.