

Evidências sobre a combinação de antidepressivos na depressão maior

Fábio Lopes Rocha^I, Cíntia Fuzikawa^{II}, Rachel Riera^{III}, Cláudia Hara^{IV}

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

INTRODUÇÃO

Os antidepressivos são a modalidade terapêutica mais utilizada e estudada da depressão maior. Entretanto, a sua eficácia é limitada. As taxas de remissão variam entre 42% e 46%.^{1,2} Aproximadamente 30% dos pacientes podem não apresentar remissão mesmo após tentativas múltiplas de tratamento.³ Uma revisão de quatro metanálises de ensaios clínicos submetidos ao Food and Drug Administration nos Estados Unidos sugere que os antidepressivos são apenas marginalmente eficazes no tratamento da depressão maior.⁴

Várias propostas têm sido sugeridas na literatura para o aumento da eficácia da terapêutica com antidepressivos, entre elas o ajuste da dose, a troca de antidepressivos, a potencialização do antidepressivo com medicamento não antidepressivo e a combinação de dois antidepressivos.⁵ A combinação de antidepressivos pode ocorrer desde o início do tratamento ou pode ser realizada com a introdução de um segundo antidepressivo ao esquema terapêutico, no caso de resistência ao tratamento. Entretanto, as evidências para o emprego de combinações de antidepressivos são esparsas e controversas.⁶⁻⁹

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática é apresentar o estado da arte em relação ao emprego de combinação de antidepressivos no tratamento da depressão maior. São enfatizados os resultados de revisões sistemáticas e de ensaios clínicos com qualidade metodológica adequada, abordando tanto a combinação de antidepressivos desde o início do tratamento quanto a combinação de antidepressivos pelo acréscimo de um segundo antidepressivo na vigência de resistência ao primeiro.

MÉTODO

Foi realizada busca sistemática no PubMed, Embase, Cochrane Library e Lilacs de estudos sobre emprego de combinação de antidepressivos no tratamento da depressão, em 30

de outubro de 2012, utilizando descritores em saúde ou termos relacionados ao tema (Tabela 1).

RESULTADOS

Foram selecionados 12 ensaios clínicos e duas revisões sistemáticas.^{3,6,7,10-20} Os estudos foram divididos em dois grupos, segundo a estratégia da combinação de antidepressivos e o tipo de pacientes incluídos. O primeiro grupo foi constituído pelo emprego de combinação de antidepressivos desde o início do tratamento.^{6,10-15} O outro grupo foi constituído pelos estudos desenvolvidos em duas etapas.^{3,7,16-20} A etapa inicial consistia no emprego de antidepressivo em monoterapia. A segunda fase, randomizada, consistia na comparação entre a adição de um segundo antidepressivo ao primeiro versus a continuação da monoterapia entre os pacientes que não apresentaram resposta na primeira etapa.

Na primeira modalidade, de combinação desde o início do tratamento, foram selecionados cinco pequenos ensaios duplo-cegos que incluíram, em conjunto, um total de 250 pacientes,¹⁰⁻¹⁴ e um estudo maior, com 665 pacientes, mas simples-cego, chamado CO-MED.¹⁵ Além disso, foram consultados uma revisão sistemática com metanálise⁶ e textos complementares.

Na segunda modalidade, em que um segundo antidepressivo é acrescentado ao esquema terapêutico em virtude de resposta insatisfatória ao primeiro, foram incluídos cinco estudos controlados, randomizados, envolvendo um total de 565 pacientes,¹⁶⁻²⁰ uma revisão sistemática,⁷ estudos derivados do Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)³ e textos complementares.

DISCUSSÃO

Combinação de antidepressivos desde o início do tratamento

O resultado da metanálise envolvendo os cinco estudos controlados, com um total de apenas 250 pacientes, sugeriu que o

^IPsiquiatra, coordenador da Clínica Psiquiátrica do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG).

^{II}Psiquiatra, professora adjunta do Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Universidade Federal de Minas Gerais.

^{III}Coordenadora assistente do Centro Cochrane do Brasil (CCB). Professora adjunta da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

^{IV}Psiquiatra, professora da Faculdade de Saúde e Ecologia Humana.

Tabela 1. Busca sistematizada por evidências do emprego de combinação de antidepressivos no tratamento da depressão realizada em 30 de outubro de 2012

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Medline (via PubMed)	("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) 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 (amirineptin) OR (Amitriptyline) OR (amitriptyline, chlordiaepoxide 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 Andidepressants) 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]) 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"[Mesh]) OR ("Drug Combinations"[Mesh]) OR ("Polypharmacy"[Mesh]) 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]) 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 [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])	2.162

Continua...

Tabela 1. Continuação

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Biblioteca Cochrane (via Bireme/BVS)	(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 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) AND (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 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) 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)	1.415
Lilacs (via Bireme/BVS)	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]	11

Continua...

Tabela 1. Continuação

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Embase	'major depression'/exp OR ('depression'/exp AND emotional) OR ('depression'/exp AND endogenous) OR ('depression'/exp AND neurotic) OR ('depression'/exp AND unipolar) OR depressions OR 'depression'/exp OR (depressions AND emotional) OR (depressions AND endogenous) OR (depressions AND neurotic) OR (depressions AND unipolar) OR (depressive AND disorder) OR (depressive AND disorders) OR (depressive AND disorders AND major) OR (depressive AND neuroses) OR (depressive AND 'neurosis'/exp) OR (depressive AND 'symptom'/exp) OR (depressive AND symptoms) OR (depressive AND 'syndrome'/exp) OR (depressive AND syndromes) OR (disorder AND depressive) OR (depressive AND disorder AND major) OR (disorder AND major AND depressive) OR (disorders AND depressive) OR (disorders AND major AND depressive) OR (emotional AND 'depression'/exp) OR (emotional AND depressions) OR (endogenous AND 'depression'/exp) OR (endogenous AND depressions) OR (major AND depressive AND disorder) OR (major AND depressive AND disorders) OR 'melancholia'/exp OR melancholias OR (neuroses AND depressive) OR ('neurosis'/exp AND depressive) OR (neurotic AND 'depression'/exp) OR (neurotic AND depressions) OR ('symptom'/exp AND depressive) OR (symptoms AND depressive) OR ('syndrome'/exp AND depressive) OR (syndromes AND depressive) OR (unipolar AND 'depression'/exp) OR (unipolar AND depressions) OR ('psychosis'/exp AND involutional) OR (involutional AND psychoses) OR (involutional AND 'psychosis'/exp) OR (psychoses AND involutional) OR ('paraphrenia'/exp AND involutional) OR ('depression'/exp AND involutional) OR (involutional AND 'depression'/exp) OR ('melancholia'/exp AND involutional) OR (involutional AND 'melancholia'/exp) AND 'antidepressant agent'/exp OR 'monoamine oxidase inhibitor'/exp OR 'tetracyclic antidepressant agent'/exp OR 'noradrenalin uptake inhibitor'/exp OR 'serotonin noradrenalin reuptake inhibitor'/exp OR 'serotonin uptake inhibitor'/exp OR 'tetracyclic antidepressant agent'/exp OR 'tricyclic antidepressant agent'/exp OR 'monoamine oxidase A inhibitor'/exp OR 'monoamine oxidase B inhibitor'/exp OR 'citalopram'/exp OR 'escitalopram'/exp OR 'fluoxetine'/exp OR 'fluvoxamine'/exp OR 'paroxetine'/exp OR 'sertraline'/exp OR 'amitriptyline'/exp OR 'nortriptyline'/exp OR 'clomipramine'/exp OR 'imipramine'/exp OR 'desipramine'/exp OR 'doxepin'/exp OR 'protriptyline'/exp OR 'trimipramine'/exp OR 'tianeptine'/exp OR 'agomelatine'/exp OR 'maprotiline'/exp OR 'mianserin'/exp OR 'mirtazapine'/exp OR 'reboxetine'/exp OR 'venlafaxine'/exp OR 'desvenlafaxine'/exp OR 'duloxetine'/exp OR 'milnacipran'/exp OR 'tranylcypromine'/exp OR 'moclobemide'/exp OR 'phenelzine'/exp OR 'moclobemide'/exp OR 'amoxapine'/exp OR 'trazodone'/exp AND 'drug'/exp AND 'polytherapy'/exp OR ('drug'/exp AND polytherapies) OR (polytherapies AND 'drug'/exp) OR ('polytherapy'/exp AND 'drug'/exp) OR ('therapy'/exp AND combination AND 'drug'/exp) OR (combination AND 'drug'/exp AND 'therapy'/exp) OR (combination AND 'drug'/exp AND therapies) OR ('drug'/exp AND therapies AND combination) OR (therapies AND combination AND 'drug'/exp) OR (combinations AND 'drug'/exp) OR polypharmacy OR ('drug'/exp AND 'therapy'/exp AND combination) OR ('drug'/exp AND combinations) OR 'polypharmacy'/exp	476

emprego de combinação de antidepressivos no início do tratamento seria mais eficiente que o uso de antidepressivo utilizado isoladamente.⁶ Entretanto, além de o número de ensaios clínicos incluídos ter sido pequeno, os estudos apresentavam vários problemas metodológicos. Além disso, as combinações utilizadas foram limitadas. Envolviam apenas a associação de mirtazapina a alguns antidepressivos ou a associação de inibidores seletivos da recaptação de serotonina a antidepressivos tricíclicos. Não se pode extrapolar os resultados para outras combinações. Em alguns casos, é possível questionar a dosagem do antidepressivo utilizado isoladamente. Por exemplo, no estudo de Blier e cols.,¹¹ a dose de fluoxetina pode ter sido muito baixa para alguns pacientes, como os próprios autores admitem. Além disso, o tempo de meia-vida longo da fluoxetina e de seu metabólito norfluoxetina pode ter resultado em um início de ação mais lento que o da combinação de antidepressivos. Dessa forma, pode-se levantar a hipótese de que a maior eficácia aparente da combinação poderia ser resultante do início de ação mais lento

do braço fluoxetina.⁹ Todos os estudos eram de curto prazo, 6-8 semanas, o que impede a avaliação de efeitos em longo prazo. Também não foram realizadas análise de custo-benefício.

O CO-MED é o maior ensaio clínico acerca de combinação de antidepressivos, envolvendo 665 pacientes ambulatoriais com depressão maior de intensidade pelo menos moderada, sem psicose, recorrente e/ou crônica. Trata-se de estudo simples-cego que comparou escitalopram, até 20 mg/dia, mais placebo, *versus* bupropiona, até 400 mg/dia, mais escitalopram, até 20 mg/dia, ou venlafaxina, até 300 mg/dia, mais mirtazapina, até 45 mg/dia. O estudo teve uma fase aguda de 12 semanas e uma fase de longo prazo de sete meses. No curto prazo, as taxas de resposta variaram de 51,6% a 52,4% e de remissão, 37,7% a 38,8%. No longo prazo, as taxas variaram de 57,4% a 59,4% e de 41,8% a 46,6%, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de resposta e remissão em curto ou longo prazo, isto é, nenhuma das duas combinações foi superior à monoterapia.¹⁵ Também não houve

diferença de resultados quando a análise considerou a cronicidade da depressão.²¹

A diferença de resultados entre o CO-MED e a metanálise pode-se prender a diferenças metodológicas entre o CO-MED e os outros estudos, como dose utilizada, tempo do estudo, características da depressão ou dos pacientes incluídos. Sabe-se, por exemplo, que depressões mais graves ou com características melancólicas possibilitam melhor detecção de efeito antidepressivo. Por outro lado, a cronicidade, o maior tempo sem tratamento e a presença de comorbidade são indicativos de pior resposta. Outro aspecto muito relevante para os resultados é o tamanho do estudo: a necessidade de uso de vários centros, com a decorrente dificuldade de manter a padronização de critérios entre os centros, pode contribuir para a redução do tamanho de efeito.²² No CO-MED foram utilizadas doses relativamente menores que as utilizadas nos estudos de Blüher e cols., a população era mais próxima ao mundo real, com poucos critérios de exclusão no estudo, a frequência de depressão ansiosa era maior e havia menor percentual de depressão com características melancólicas.²²⁻²⁵

Em relação à tolerabilidade, é razoável esperar que a associação de antidepressivos cause mais efeitos colaterais que a monoterapia, exceto em circunstâncias específicas em que um dado efeito de um antidepressivo atenua um efeito colateral do outro antidepressivo como, por exemplo, o possível antagonismo de efeitos colaterais sexuais dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina pela bupropiona.²⁶ Entretanto, a evidência originária dos estudos duplo-cegos é ainda mais frágil que os dados sobre eficácia. Apenas três estudos relataram dados de *dropouts* decorrentes de eventos adversos. A metanálise não revelou diferença entre os grupos.⁶ Já o estudo CO-MED, simples-cego, que comparou escitalopram + placebo, escitalopram + bupropiona e mirtazapina + venlafaxina, em curto e médio prazo, mostrou que a ocorrência de efeitos colaterais foi um pouco maior no grupo escitalopram + bupropiona que no grupo escitalopram em ambas as etapas. Por outro lado, o grupo mirtazapina + venlafaxina teve maior frequência e intensidade de efeitos colaterais em relação ao grupo escitalopram em ambos os períodos de avaliação.¹⁵

Combinação de antidepressivos em sequência

O emprego da associação de antidepressivos desde o início tem como meta aumentar a chance de recuperação do paciente no menor prazo possível, independentemente da existência de resistência ao tratamento. Por outro lado, a introdução subsequente de um segundo antidepressivo ocorre na vigência de resposta incompleta ao primeiro antidepressivo.

Foram encontrados apenas cinco estudos controlados, randomizados, envolvendo 565 pacientes, em que a primeira etapa, aberta, consistia em monoterapia com antidepressivo e a segunda fase, randomizada, consistia na comparação entre a

adição de um segundo antidepressivo ao primeiro versus a continuação da monoterapia entre os pacientes que não apresentaram resposta na primeira etapa.¹⁶⁻²⁰

Entre os cinco estudos, apenas dois pequenos ensaios relataram benefício da combinação de antidepressivos.^{18,19} Em ambos, a combinação de antidepressivos foi comparada com a continuidade do antidepressivo inicial na mesma dose da primeira etapa. Dessa forma, mesmo que os resultados sejam confirmados, o que se pode dizer é que o acréscimo de um segundo antidepressivo (mianserina ou mirtazapina) é melhor que manter o antidepressivo inicial na mesma dose da primeira etapa de 4-6 semanas, o que não é normalmente feito na prática clínica. Deve-se destacar que mianserina e mirtazapina são antidepressivos com propriedades hipnóticas, ansiolíticas e orexígenas que podem contribuir para a redução da pontuação de escalas de depressão sem, necessariamente, um efeito verdadeiro na depressão. Alguns desses efeitos também podem atenuar os efeitos colaterais do antidepressivo prévio, mimetizando melhora da depressão. Apenas um número limitado de combinações foi estudado: o acréscimo de mianserina ou de seu análogo, mirtazapina, foi avaliado em três estudos^{18,20,27} e o de desipramina foi avaliado em dois outros.^{16,17} Não se pode extrapolar os resultados das combinações estudadas para outras combinações. Entre os cinco ensaios, apenas um incluiu um terceiro braço controle constituído pelo antidepressivo adicionado ao esquema terapêutico, em monoterapia.¹⁸ Dessa forma, o efeito isolado do antidepressivo isolado não pôde ser avaliado. Os estudos incluídos na metanálise foram todos de curto prazo, com um período de combinação variando de quatro a seis semanas. Dessa forma, não há dados para avaliação da eficácia e tolerabilidade em longo prazo. Também não foram realizadas análises de custo-benefício.

Os maiores estudos acerca da combinação de antidepressivos em respondedores incompletos foram conduzidos como parte do estudo Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D). O STAR*D é o maior e o mais longo estudo já conduzido para avaliar o tratamento da depressão, envolvendo 41 centros primários e especializados nos Estados Unidos e mais de 4.000 pacientes em um período de sete anos. Os critérios de inclusão foram amplos, tornando esses pacientes mais próximos da realidade clínica. Assim, obteve-se uma amostra de pacientes com depressão crônica ou recorrente, com comorbidade clínica e/ou psiquiátrica. Foi utilizada uma sequência de ensaios clínicos para determinar a efetividade e tolerabilidade de várias abordagens. Esses ensaios podem ser divididos em quatro etapas em que diversas estratégias foram estudadas: substituição, combinação de antidepressivos, potencialização e terapia cognitivo-comportamental.^{3,28,29}

Na primeira etapa, todos os pacientes receberam escitalopram. Aproximadamente um terço dos pacientes melhorou. A associação de antidepressivos foi estudada nas etapas dois e quatro.

Na etapa dois, não houve diferença na efetividade da associação citalopram e bupropiona (39%) ou citalopram e buspirona (33%).³⁰ Embora na quarta etapa tenha sido utilizada uma abordagem diferente da discutida neste artigo, pois a combinação de antidepressivos foi introduzida simultaneamente em pacientes refratários a outras estratégias, cabe mencionar que não houve diferença entre o grupo que utilizou venlafaxina mais mirtazapina (16%) e o grupo que usou tranilcipromina (14%).³¹ A ausência de grupo placebo no STAR*D e outros problemas metodológicos impede conclusões definitivas sobre os seus resultados.

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. Dos cinco estudos analisados na metanálise apenas dois apresentaram dados de *dropouts* por eventos adversos. Conforme esperado pelo perfil de efeitos colaterais dos antidepressivos envolvidos, nos estudos com mianserina e mirtazapina, ganho de peso e sedação foram relatados. Desipramina foi associada a boca seca, agitação e insônia.⁷ No STAR*D, a introdução de bupropiona acarretou menos efeitos colaterais e eventos adversos que a introdução da buspirona.³⁰ Na quarta etapa, a associação venlafaxina mais mirtazapina foi mais bem tolerada que a tranilcipromina.³¹

CONCLUSÃO

O emprego de combinação de antidepressivos, seja desde o início do tratamento como forma de aumentar a efetividade, seja pela associação de um segundo antidepressivo em pacientes com resposta insuficiente, não foi adequadamente estudado. Na primeira modalidade, alguns pequenos ensaios controlados fornecem alguma evidência de eficácia para a estratégia. Entretanto, um grande ensaio simples-cego não encontrou vantagem em iniciar o tratamento com dois antidepressivos. Na segunda modalidade, o número limitado de ensaios clínicos, com número pequeno de pacientes incluídos e com limitações metodológicas significativas, não permite qualquer conclusão acerca da eficácia e tolerabilidade da introdução de um segundo antidepressivo ao esquema terapêutico. Em ambas as modalidades, são necessários estudos controlados com placebo, com número adequado de pacientes, de curto e longo prazo, para avaliar a eficácia e a tolerabilidade da combinação de antidepressivos. Esses estudos deveriam considerar as interações farmacocinéticas, pois um antidepressivo pode modificar a concentração plasmática do outro. São necessárias ainda análises de custo-benefício. Finalmente, esforços devem ser realizados para se identificar quais os pacientes com depressão que respondem melhor à associação de antidepressivos.

REFERÊNCIAS

- 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.
- 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.
- 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.
- Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, Boren JJ. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom*. 2010;79(5):267-79.
- 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.
- 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.
- 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*. 2012. [Epub ahead of print].
- Thase ME. Antidepressant combinations: widely used, but far from empirically validated. *Can J Psychiatry*. 2011;56(6):317-23.
- Rush AJ. Combining antidepressant medications: a good idea? *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):241-3.
- Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(7):457-65.
- Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):281-8.
- Raisi F, Habibi N, Nasehi AA, Akhondzadeh S. Combination of citalopram and nortriptyline in the treatment of severe major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Therapy*. 2007;4(2):187-92. Disponível em: <https://library.villanova.edu/Find/Summon/Record?id=FETCH-LOGICAL-c1171-c8239a5b7f1a7feb957306031f16eaa5d9e7456bad453fb2912ab84f78bcc5b1>. Acessado em 2012 (3 dez).
- Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB Jr, Price LH. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry*. 2004;55(3):296-300.
- Dam J, Ryde L, Svejsø J, et al. Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(2):48-54.
- Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(7):689-701.
- 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.
- 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.
- Ferreri M, Laverne 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.
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry*. 2002;51(2):183-8.
- 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.

21. Sung SC, Haley CL, Wisniewski SR, et al. The impact of chronic depression on acute and long-term outcomes in a randomized trial comparing selective serotonin reuptake inhibitor monotherapy versus each of 2 different antidepressant medication combinations. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(7):967-76.
22. Coryell W. The search for improved antidepressant strategies: is bigger better? *Am J Psychiatry*. 2011;168(7):664-6.
23. Blier P. Combined treatments for depression as for other medical disorders. *Am J Psychiatry*. 2012;169(1):95; author reply 95-6.
24. Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):281-8.
25. Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(7):457-65.
26. Demyttenaere K, Jaspers L. Review: Bupropion and SSRI-induced side effects. *J Psychopharmacol*. 2008;22(7):792-804.
27. Carpenter LL, Jovic Z, Hall JM, Rasmussen SA, Price LH. Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(1):45-9.
28. Rush AJ. STAR*D: what have we learned? *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):201-4.
29. Rush AJ, Trivedi M, Fava M. Depression, IV: STAR*D treatment trial for depression. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):237.
30. 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.
31. 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.

INFORMAÇÕES

Endereço para correspondência:

Rua do Otoni, 106
Belo Horizonte (MG)
CEP 30150-270
Tel./Fax. (31) 3241-1474
E-mail: rochafl@uol.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada

Conflitos de interesse: Fábio Lopes Rocha: investigador em ensaios clínicos (atual: AstraZeneca, Eli Lilly, Roche, e Servier; no passado: Janssen Cilag, Pfizer) e Cláudia Hara: co-investigadora em ensaios clínicos (atual: AstraZeneca, Eli Lilly, Roche, e Servier; no passado: Janssen Cilag, Pfizer)

Data de entrada: 19 de novembro de 2012

Data da última modificação: 26 de novembro de 2012

Data de aceitação: 10 de dezembro de 2012

PALAVRAS-CHAVE:

Antidepressivos.
Transtorno depressivo maior.
Combinação de medicamentos.
Antidepressivos tricíclicos.
Antidepressivos de segunda geração.

RESUMO

O objetivo desta revisão narrativa é avaliar as evidências científicas do emprego de combinação de antidepressivos no tratamento da depressão maior. Foram avaliadas duas modalidades de combinação: a introdução da combinação desde o início do tratamento e a associação de um segundo antidepressivo em pacientes que não apresentaram resposta satisfatória com o primeiro antidepressivo. Foram pesquisadas as principais bases de dados até outubro de 2012, sem restrição de língua (PubMed, Cochrane Library, Embase, PsycINFO, Lilacs, registros de ensaios clínicos e bancos de teses) e referências secundárias. Foram utilizadas revisões sistemáticas recentes, ensaios clínicos não contemplados pelas revisões e artigos de revisão sobre o tema. Ambas as formas de combinação de antidepressivos foram muito pouco estudadas. De maneira geral, os ensaios incluíram número muito pequeno de sujeitos e apresentaram problemas metodológicos significativos. Os resultados são controversos. As evidências existentes não permitem conclusões sólidas acerca da eficácia e tolerabilidade do emprego de associações de antidepressivos.