ISSN 1465-6566 PART OF THE EXPERT COLLECTION EXPERTOPIN.COM

EXPERT OPINION

ON PHARMACOTHERAPY

Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2019, 20:15, 1907–1916

Eficácia e segurança do brexpiprazol como tratamento adjuvante no transtorno depressivo maior: visão geral de quatro estudos de curto prazo

Michael E Thase, Peter Zhang, Catherine Weiss, Stine Rasmussen Meehan e Mary Hobart

informa
healthcare

Content Ed Net®
INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS

R. Américo Brasiliense, 2171 CJ 1305 - Chácara Santo Antonio
04715-005 São Paulo, SP - Brasil
Tel.: 55 11 5182 0244
sales.br@contentednet.com

Titulação e publicação original:
Efficacy and safety of brexpiprazole as adjunctive treatment in major depressive disorder: overview of four short-term studies

Michael E Thase, Peter Zhang, Catherine Weiss, Stine Rasmussen Meehan and Mary Hobart

Expert Opinion on Pharmacotherapy 2019;20(15)1907-1916

© 2019 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

© 2019 da tradução para o idioma Português - Content Ed Net Editora Ltda.

Distribuído pela Content Ed Net Editora Ltda o agente de vendas exclusivo **Informa Healthcare** no Brasil.

Embora grandes cuidados tenham sido tomados na compilação do conteúdo desta publicação, nem os autores e nem o editor são responsáveis nem de modo algum respondem legalmente pelo uso das informações, por quaisquer erros, omissões ou inadequações no original ou depois da tradução, ou por quaisquer consequências deles advindas. Nenhuma parte dessa publicação pode ser reproduzida por meio algum e de forma alguma sem o consentimento por escrito do titular do copyright. As informações aprovadas do produto devem ser revistas antes da prescrição.

Material protegido por direitos autorais reproduzido sob licença da INFORMA UK Limited, Londres, Inglaterra, negociado como Taylor & Francis Group.

BR-LU-IHC-900019-MR

A Content Ed Net Editora, consciente das questões ambientais e sociais utilizou papel com certificado FSC® - Forest Stewardship Council na impressão deste material. A certificação FSC® garante que o papel utilizado foi feito com madeira de florestas certificadas FSC® e de outras fontes controladas, o que garante o respeito ao meio ambiente e aos trabalhadores florestais.

EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY
2019, VOL. 20, Nº 15, 1907–1916
https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1638913

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

PESQUISA ORIGINAL

Eficácia e segurança do brexpiprazol como tratamento adjuvante no transtorno depressivo maior: visão geral de quatro estudos de curto prazo

Michael E Thase [a], Peter Zhang[b], Catherine Weiss [b], Stine Rasmussen Meehan[c], Mary Hobart[b]

[a]Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania and the Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, Filadélfia, PA, EUA; [b]Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc., Princeton, NJ, EUA; [c]H. Lundbeck A/S, Valby, Copenhague, Dinamarca

RESUMO

Contexto: Existe uma necessidade de farmacoterapias eficazes, seguras e bem toleradas para pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) que apresentam resposta insatisfatória aos tratamentos antidepressivos (ADs). Esta análise procurou resumir a eficácia e a segurança em curto prazo do tratamento adjuvante com o brexpiprazol em adultos com TDM.

Desenho e métodos do estudo: Uma análise agrupada dos dados de quatro estudos de 6 semanas, randomizados, de fases de tratamento duplo-cego sobre o uso adjuvante de brexpiprazol 1 a 3 mg/dia em comparação ao placebo em pacientes ambulatoriais com TDM e resposta insatisfatória aos ADs (n = 1.853). A eficácia foi medida por meio da pontuação na Escala de Avaliação da Depressão Montgomery-Åsberg (MADRS), e a segurança por meio dos eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs).

Resultados: O tratamento com AD + brexpiprazol 2–3 mg/dia mostrou uma melhora superior na pontuação total da MADRS do início até a semana 6 que AD + placebo (diferença na média dos mínimos quadrados: −2,15; limites de confiança: −2,82, −1,48; p < 0,0001; tamanho do efeito d de Cohen: 0,33). Os EAETs com incidência ≥ 5% com AD + brexpiprazol 1 a 3 mg/dia foram acatisia (8,0% *vs*. 2,6% com AD + placebo), dor de cabeça (5,8% *vs*. 6,0%) e aumento de peso (5,8% *vs*. 1,6%).

Conclusões: O tratamento adjuvante com brexpiprazol constitui uma opção eficaz e bem tolerada para pacientes adultos com TDM e resposta insatisfatória aos ADs. As limitações do estudo incluíram a falta de um comparador ativo.

HISTÓRICO DO ARTIGO
Recebido em 23 de novembro de 2018
Aceito em 28 de junho de 2019

PALAVRAS-CHAVE
Adjuvante; antidepressivo; brexpiprazol; estudo clínico; transtorno depressivo maior

KEYWORDS
Adjunctive; antidepressant; brexpiprazole; clinical trial; major depressive disorder

1. Introdução

Apesar da disponibilidade de diferentes classes de antidepressivos, muitos pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) não respondem ao tratamento antidepressivo (AD) [1]. Pacientes com resposta insatisfatória ao AD apresentam prolongada perda de qualidade de vida e do funcionamento profissional/escolar, social e familiar [2,3]. A resposta insatisfatória ao AD também impõe um significativo ônus à sociedade e está associada a perdas de produtividade no trabalho e ao desemprego, bem como a um aumento do uso de recursos de saúde, tais como atendimentos no pronto-socorro e internações hospitalares [4].

As opções terapêuticas para pacientes com resposta insatisfatória ao AD incluem aumento da dose, troca para outro AD, adição de um segundo AD ou introdução de um tratamento adjuvante com outro tipo de medicação, como por exemplo um antipsicótico atípico [5,6]. Uma revisão das evidências referentes às estratégias de aumento, combinação e troca de antidepressivo concluiu que os dados atuais respaldam de maneira inequívoca o uso de certos antipsicóticos atípicos como opção de primeira linha para tratamento adjuvante em pacientes com falha do AD de primeira linha [5]. Em uma metanálise de 14 estudos (N = 3.549), o tratamento adjuvante com antipsicóticos atípicos aumentou a probabilidade de resposta ao antidepressivo e de remissão, com razões de probabilidade de 1,61 e 1,77, respectivamente [7]. Entretanto, o tratamento antipsicótico adjuvante foi associado a diversos eventos adversos, tais como ativação, sedação e problemas metabólicos [7]. Portanto, para pacientes com resposta insatisfatória aos ADs, um antipsicótico atípico eficaz, seguro e bem tolerado é necessário para ajudar os pacientes a obter o maior benefício do seu tratamento.

O brexpiprazol é um modulador da atividade serotoninérgica e dopaminérgica que atua como agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A} de serotonina e D_2 de dopamina e como antagonista dos receptores 5-HT_{2A} de serotonina e α_{1B}/α_{2C} de noradrenalina, todos com afinidade subnanomolar [8]. A eficácia e a segurança do brexpiprazol como tratamento adjuvante a um AD em 6 semanas foram demonstradas em quatro estudos de fase 3 envolvendo pacientes adultos com TDM e resposta insatisfatória aos ADs [9–

CONTATO: Michael E Thase thase@pennmedicine.upenn.edu Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, 3535 Market Street, Suite 670, Philadelphia, PA 19104, USA.

Registro dos estudos: códigos de identificação no portal ClinicalTrials.gov NCT01360645, NCT01360632, NCT02196506 e NCT01727726.
Este artigo foi republicado com alterações menores. Essas alterações não afetam o conteúdo acadêmico do artigo.

© 2019 dos autores. Publicado pela Informa UK Limited, comercialização do Grupo Taylor & Francis.
Este é um artigo de acesso livre distribuído sob os termos da licença *Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives* (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), que permite a reutilização, distribuição e reprodução para fins não comerciais em qualquer mídia, desde que o trabalho original seja adequadamente citado e não seja alterado, transformado nem sofra acréscimos de qualquer tipo.

12]. O brexpiprazol foi aprovado em vários países e regiões, inclusive Estados Unidos, Canadá, Austrália, Japão e União Europeia, para o tratamento da esquizofrenia em adultos. O brexpiprazol também foi aprovado nos Estados Unidos, Canadá e em outros países como um tratamento adjuvante aos antidepressivos no tratamento do TDM em adultos. O objetivo desta análise foi resumir a eficácia e a segurança em curto prazo do tratamento adjuvante com brexpiprazol em adultos com TDM, com base nos dados agrupados dos quatro estudos de fase 3 de curto prazo.

2. Pacientes e métodos

2.1. Desenho dos estudos e pacientes

Esta análise agrupada incluiu quatro estudos de fase 3 de curto prazo, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, que avaliaram o tratamento adjuvante com brexpiprazol em pacientes com TDM e resposta insatisfatória aos ADs. Esses estudos, denominados "Pyxis", "Polaris", "Sirius" e "Delphinus", foram realizados em múltiplos centros da América do Norte (Canadá e Estados Unidos) e da Europa (França, Alemanha, Hungria, Polônia, Romênia, Rússia, Sérvia, Eslováquia e Ucrânia). Todos os estudos foram conduzidos de acordo com as Diretrizes de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização e com os requisitos regulatórios locais. Os protocolos dos estudos foram aprovados pelos comitês de revisão institucional e pelos comitês de ética independentes relevantes (listados no suplemento *on-line* deste artigo). Todos os pacientes forneceram um consentimento esclarecido por escrito antes do início dos estudos.

Uma visão geral dos estudos incluídos é apresentada na Tabela 1. Os quatro estudos tiveram desenhos similares. Uma descrição completa dos desenhos dos estudos, dos pacientes incluídos e dos desfechos observados pode ser encontrada nos relatos publicados de cada estudo [9-12].

De forma resumida, os estudos incluíram pacientes ambulatoriais de ambos os sexos, de 18 a 65 anos de idade, com diagnóstico de TDM único ou recorrente, não psicótico, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição, texto revisado (DSM-IV-TR) [13]; episódio depressivo atual com duração ≥ 8 semanas; e resposta insatisfatória a um tratamento adequado com 1 a 3 ADs prévios durante o episódio atual (definida por melhora < 50% de acordo com o Questionário de Resposta ao Tratamento Antidepressivo do Hospital Geral de Massachusetts [14]). Na triagem e no início do tratamento prospectivo, os pacientes dos estudos Pyxis, Polaris e Sirius deveriam apresentar pontuação total ≥ 18 na Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton de 17 Itens (HAM-D_{17}) [15,16], e os pacientes do estudo Delphinus deveriam ter uma pontuação total ≥ 26 na Escala de Avaliação da Depressão Montgomery-Åsberg (MADRS) [17]. Os principais critérios de exclusão foram o uso adjuvante de medicação antipsicótica durante o episódio atual, a presença de ideação ou comportamento suicida, abuso ou dependência de substância, alucinações ou delírios durante o episódio atual, a presença de critérios do DSM-IV-TR para transtornos especificados do Eixo I ou hospitalização para o episódio atual nas 4 semanas antes da triagem.

Após uma fase de triagem de 7 a 28 dias, os pacientes entraram em uma fase de tratamento prospectivo de 8 semanas (8 a 10 semanas no estudo Delphinus), durante a qual receberam um AD definido pelo pesquisador em tratamento aberto, juntamente com placebo em tratamento cego simples (no estudo Delphinus, o tratamento-placebo foi duplo-cego). Os pacientes receberam o mesmo AD durante todo o estudo. Nessa fase, os pacientes foram avaliados em relação à resposta insatisfatória ao AD prospectivo, com base nos níveis de corte nas pontuações totais das escalas de Impressão Clínica Global – Melhora (CGI-I) [18], HAM-D_{17} e/ou MADRS (veja na Tabela 1 a definição de cada estudo). No Pyxis e no Polaris, a definição de resposta insatisfatória foi alterada durante o estudo, de forma que apenas os pacientes com resposta consistentemente insatisfatória ao longo de toda a fase de tratamento prospectivo fossem randomizados. Os pacientes que preencheram os critérios de resposta insatisfatória foram randomizados para 6 semanas de tratamento duplo-cego adjuvante com brexpiprazol ou placebo [ou, no Delphinus, para quetiapina de liberação prolongada (XR); não incluída na presente análise]. Os pacientes receberam doses fixas de brexpiprazol no Pyxis (2 mg/dia), no Polaris (1 mg/dia ou 3 mg/dia) e no Sirius (2 mg/dia) e doses flexíveis de brexpiprazol no Delphinus (2 a 3 mg/dia). Nos estudos de dose fixa, o brexpiprazol foi titulado da seguinte maneira: 0,5 mg/dia na primeira semana, 1 mg/dia na segunda semana e a dose definida na randomização da terceira semana em diante. O brexpiprazol também foi titulado no estudo Delphinus: 1 mg/dia na primeira semana, 2 mg/dia na segunda semana e 2 a 3 mg/dia da terceira semana em diante.

Foram removidos do estudo pacientes que preenchessem qualquer um dos seguintes critérios: evento adverso/doença concomitante/anormalidade em exame laboratorial que justificasse a remoção na opinião do pesquisador, uso de medicação concomitante proibida pelo protocolo do estudo, falta de adesão à medicação do estudo, solicitação do paciente/pesquisador/patrocinador/autoridade regulatória, gestação, paciente incapaz de tolerar a dose terapêutica mínima do AD prospectivo, paciente incapaz de tolerar a dose de brexpiprazol/placebo definida na randomização ou perda de seguimento.

2.2. Medidas de desfechos

A MADRS foi a medida primária de eficácia nos quatro estudos. A escala de Impressão Clínica Global – Gravidade da doença (CGI-S) [18] foi incluída como medida secundária de eficácia. Durante a fase de tratamento randomizado, as escalas MADRS e CGI-S foram aplicadas no período inicial (antes da administração da medicação na visita de randomização) e a intervalos semanais (no estudo Delphinus, em intervalos de duas semanas).

A segurança foi avaliada por meio da incidência de eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) e de medidas do peso corporal e parâmetros laboratoriais (níveis de lipídios, glicemia e prolactina).

2.3. Análise dos dados

As análises de eficácia incluíram as mudanças médias na pontuação total da MADRS em relação à pontuação inicial, na subescala de sintomas centrais da MADRS com 6 itens ($MADRS_6$), na pontuação de itens da MADRS e na pontuação da CGI-S; e também as taxas de resposta e remissão da MADRS. O valor inicial foi definido pelo último valor obtido antes da

Tabela 1. Estudos clínicos fase 3 de curto prazo sobre o tratamento adjuvante com brexpiprazol em pacientes adultos com TDM.

Nome do estudo (identificação no portal ClinicalTrials.gov)	Desenho	Critérios de resposta insatisfatória ao AD	Dose	Número de pacientes (amostra de segurança)	
				AD + placebo	AD + brexpiprazol
Pyxis (NCT01360645) [9]	Fase prospectiva de 8 semanas com tratamento cego simples, seguida por fase de tratamento duplo-cego controlado por placebo de 6 semanas	Pontuação total na HAM-D_{17}: redução < 50% entre o início e o final do tratamento prospectivo; ≥ 14 pontos ao final do tratamento prospectivo	2 mg (fixa)	191	188
Polaris (NCT01360632) [10]		Pontuação na CGI-I: ≥ 3 pontos nas semanas 2, 4, 6 e 8 do tratamento prospectivo[a]	1 e 3 mg (fixas)	220	455
		Pontuação total na MADRS: redução < 50% entre a pontuação inicial e das semanas 2, 4, 6 e 8 do tratamento prospectivo[a]			
Sirius (NCT02196506) [11]		Pontuação total na HAM-D_{17}: redução < 50% entre o início e tratamento prospectivo; ≥ 14 pontos ao final do o final do tratamento prospectivo	2 mg (fixa)	202	192
		Pontuação na CGI-I: ≥ 3 pontos nas semanas 2, 4, 6 e 8 do tratamento prospectivo			
		Pontuação total na MADRS: redução < 50% entre a pontuação inicial e das semanas 2, 4, 6 e 8 do tratamento prospectivo			
Delphinus (NCT01727726) [12]	Fase prospectiva de tratamento duplo-cego de 8 ou 10 semanas, seguida de fase de tratamento randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e referenciado por comparador ativo (quetiapina XR) de 6 semanas	Pontuação total na MADRS: redução < 50% entre a pontuação inicial e das semanas 2, 4, 6 e 8[b] do tratamento prospectivo; ≥ 18 pontos ao final do tratamento prospectivo	2 a 3 mg (flexível)	206	197
		Pontuação na CGI-I: ≥ 3 pontos nas semanas 2, 4, 6 e 8[b] do tratamento prospectivo			

[a]Os critérios sublinhados foram adicionados em um adendo ao protocolo após o início dos estudos.
[b]E na semana 10, se fosse o caso (neste estudo, para mascarar o momento da randomização, os pacientes foram randomizados para uma fase de tratamento prospectivo de 8 ou 10 semanas).
AD = tratamento antidepressivo; CGI-I = escala de Impressão Clínica Global – Melhora; HAM-D_{17} = Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton de 17 itens; MADRS = Escala de Avaliação da Depressão Montgomery-Åsberg; TDM = transtorno depressivo maior; XR = liberação prolongada.

randomização. A $MADRS_6$ foi derivada da MADRS usando os seis itens a seguir: tristeza aparente, tristeza relatada, tensão interior, lassidão, incapacidade de sentir e pensamentos pessimistas [19]. A resposta na MADRS foi definida por redução ≥ 50% na pontuação total da MADRS em relação ao início, e a remissão baseada pela MADRS foi definida por pontuação ≤ 10 na MADRS juntamente com redução ≥ 50% em relação ao início. A análise de eficácia considerou a amostra de eficácia, definida por todos os pacientes randomizados (com base nos critérios de resposta insatisfatória dos protocolos finais dos estudos) que receberam pelo menos uma dose da medicação do tratamento duplo-cego e que tinham avaliação inicial e pelo menos uma avaliação subsequente da MADRS na fase de tratamento randomizado. Duas doses de brexpiprazol foram investigadas nas análises agrupadas de eficácia: 2 a 3 mg/dia (intervalo posológico recomendado para o TDM nos Estados Unidos [20]) e 2 mg/dia (dose recomendada para o TDM em alguns outros países). As análises agrupadas de 2 a 3 mg/dia incluíram dados de 2 mg/dia do Pyxis, 3 mg/dia do Polaris, 2 mg/dia do Sirius e 2 a 3 mg/dia do Delphinus, comparados a dados dos grupos placebo de todos os quatro estudos. As análises agrupadas de 2 mg/dia incluíram dados de 2 mg/dia do Pyxis, 2 mg/dia do Sirius e dos pacientes do Delphinus que receberam apenas 2 mg/dia durante a fase de doses flexíveis, comparados aos dados dos grupos de placebo dos estudos Pyxis, Sirius e Delphinus. As mudanças nas médias dos mínimos quadrados (LS) em relação ao início, as diferenças em relação ao placebo [com os limites de confiança (LCs) de 95%] e os valores de *p* foram calculados por meio de um modelo misto de medidas repetidas, com termos referentes ao tratamento, ao centro participante alinhado ao seu respectivo estudo, à visita do estudo e a interações entre tratamento e visita e entre valor inicial e visita. O tamanho do efeito com base no *d* de Cohen também foi calculado. As análises de resposta e remissão na MADRS utilizaram o teste de associação geral Cochran-Mantel-Haenszel, com dados controlados em relação ao centro do estudo com o último caso observado levado adiante (LOCF). Todas as análises adotaram nível de 5% com testes bicaudais de significância, sem correção para comparações múltiplas.

As análises de segurança consideraram a amostra de segurança, definida por todos os pacientes randomizados (com base nos critérios de resposta insatisfatória adotados antes de entrarem nos protocolos do Pyxis e do Polaris, para captar todos os pacientes que tomaram a medicação) que receberam pelo menos uma dose da medicação na fase de tratamento randomizado duplo-cego. As doses de 1 a 3 mg/dia de brexpiprazol (ou seja, todos os pacientes que receberam brexpiprazol) foram agrupadas nas análises de segurança, assim como os dados dos grupos placebo. Além disso, para avaliar o possível efeito da dose na incidência de EAETs, foram criados grupos de 1 mg/dia, 2 mg/dia e 3 mg/dia de brexpiprazol com dados dos estudos de doses fixas. Estatísticas descritivas foram usadas na apresentação dos dados de segurança. Além disso, foram calculados os números de tratamentos necessários para causar dano (NNHs) com base na diferença de risco entre AD + brexpiprazol e AD + placebo para a incidência de certos EAETs de interesse. Os LCs de 95% dos NNHs foram calculados pelo inverso dos LCs de 95% da diferença entre os riscos. No Delphinus, para assegurar o amplo mascaramento do ensaio clínico, os parâmetros laboratoriais não foram

medidos na randomização nem na semana 6 do estudo, de forma que os dados do Delphinus não foram incluídos nas análises de parâmetros laboratoriais.

As análises foram realizadas usando-se o programa SAS®, versão 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA).

Tabela 2. Dados demográficos e características clínicas iniciais (amostra de pacientes randomizados).

	ADT + placebo (*n* = 820)	ADT + brexpiprazol 1 a 3 mg (*n* = 1.033)
Características demográficas		
Idade (anos), média (DP	44,1 (11,8)	44,2 (11,7)
Sexo feminino, *n* (%)	576 (70,2)	719 (69,6)
IMC (kg/m^2), média (DP)	29,2 (7,1)[a]	29,3 (6,7)
Brancos, *n* (%)	711 (86,7)	889 (86,1)
Características clínicas		
Duração do episódio atual (meses), média (DP)	15,5 (31,6)	15,2 (28,2)
Episódios recorrentes, *n* (%)	702 (85,6)	892 (86,4)
Nº de episódios ao longo da vida, média (DP)	3,5 (3,3)	3,4 (2,9)
Nº de falhas prévias de ADs, *n* (%)[b]		
1	665 (81,1)	839 (81,2)
2	135 (16,5)	166 (16,1)
3	18 (2,2)	22 (2,1)
Pontuação total na MADRS, média (DP)	26,2 (5,6)	26,4 (5,5)
Pontuação na MADRS$_6$, média (DP)	18,3 (3,9)	18,3 (3,8)
Pontuação na CGI-S, média (DP)	4,2 (0,6)	4,2 (0,6)
Tratamento antidepressivo designado, *n* (%)		
Escitalopram	157 (19,1)	217 (21,0)
Fluoxetina	118 (14,4)	140 (13,6)
Paroxetina CR	91 (11,1)	130 (12,6)
Sertralina	118 (14,4)	147 (14,2)
Duloxetina	182 (22,2)	230 (22,3)
Venlafaxina XR	154 (18,8)	169 (16,4)

[a]*n* = 817.

[b]No grupo de AD + placebo, 1 paciente adicional tinha apresentado falha em 4 ADs prévios, e 1 paciente não tinha informações sobre ADs prévios. No grupo de AD + brexpiprazol, 6 pacientes não dispunham de informações sobre ADs prévios.

AD = antidepressivo; IMC = índice de massa corporal; CGI-S = escala de Impressões Clínica Global – Gravidade da doença; CR = liberação controlada; MADRS = Escala de Avaliação da Depressão Montgomery-Åsberg; MADRS$_6$ = Subescala de sintomas centrais da MADRS, com 6 itens; DP = desvio padrão; XR = liberação prolongada.

3. Resultados

3.1. Pacientes

Entre os quatro estudos, foram randomizados ao todo 1.853 pacientes para AD + brexpiprazol 1 a 3 mg (*n* = 1.033) ou AD + placebo (*n* = 820). Outros 100 pacientes foram randomizados para AD + quetiapina XR e não estão incluídos nas presentes análises. As proporções de pacientes que concluíram o tratamento foram similares entre os grupos de AD + brexpiprazol (*n* = 948; 91,8%) e AD + placebo (*n* = 768; 93,7%). Os motivos mais frequentemente relatados para a descontinuação foram a retirada de consentimento pelo paciente (*n* = 29, 2,8% no grupo de AD + brexpiprazol; *n* = 25, 3,0% no grupo de AD + placebo), eventos adversos (*n* = 24, 2,3%; *n* = 6, 0,7%) e o preenchimento de critérios de retirada (*n* = 14, 1,4%; *n* = 7, 0,9%). Nesta última categoria, os critérios específicos de retirada foram teste de urina positivo para drogas (*n* = 10 no grupo de AD + brexpiprazol e *n* = 5 no grupo de AD + placebo), gestação (*n* = 2; *n* = 1), uso de medicação restrita (*n* = 2; *n* = 0) e falta de adesão à medicação do estudo (*n* = 0; *n* = 1).

Dois pacientes randomizados não chegaram a receber a medicação do estudo. Portanto, nas presentes análises, a amostra de segurança agrupada incluiu 1.032 pacientes dos grupos de AD + brexpiprazol 1 a 3 mg e 819 pacientes dos grupos de AD + placebo. Nos intervalos posológicos de interesse, considerando-se somente os pacientes que preencheram os critérios de resposta insatisfatória descritos nos protocolos finais e que tinham uma avaliação subsequente à avaliação total inicial da MADRS, a amostra agrupada de eficácia incluiu (A) 770 pacientes dos grupos de AD + brexpiprazol 2 a 3 mg e 788 pacientes dos grupos de AD + placebo, e (B) 486 pacientes dos grupos de AD + brexpiprazol 2 mg e 585 pacientes dos grupos de AD + placebo.

Os dados demográficos e as características clínicas iniciais foram similares entre os grupos de tratamento (Tabela 2). A média de idade foi de 44 anos e 69,9% dos participantes eram do sexo feminino. Na média, os pacientes tinham doença moderada no início dos estudos, com pontuação média na CGI-S de 4,2.

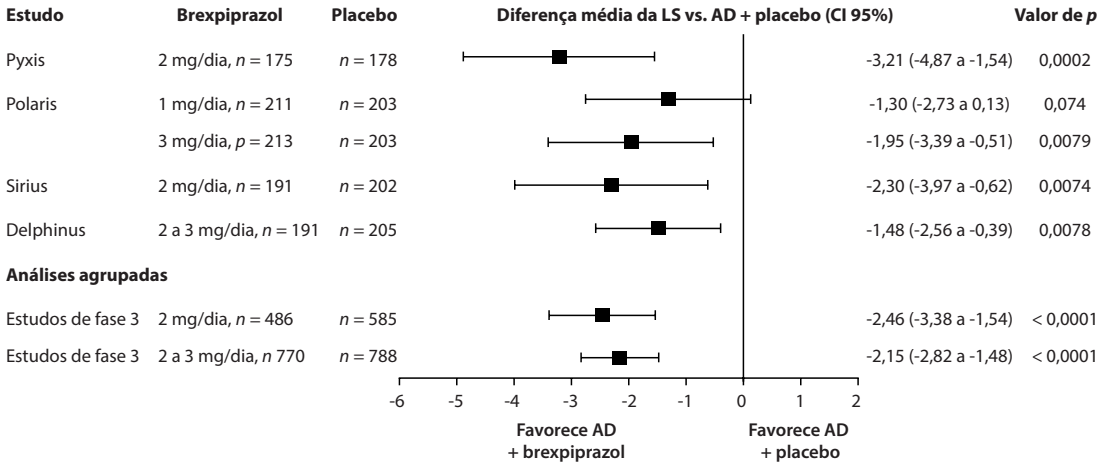

Figura 1. Efeito estimado do tratamento com AD + brexpiprazol: mudança média na pontuação total da MADRS na semana 6, em relação à pontuação inicial (amostra de eficácia).

Modelo misto de medidas repetidas. AD = antidepressivo; CI = intervalo de confiança; LS = mínimos quadrados; MADRS = Escala de Avaliação da Depressão Montgomery-Åsberg.

Tabela 3. Efeitos do brexpiprazol e do placebo como adjuvantes do tratamento antidepressivo nos desfechos de eficácia em 6 semanas (amostra de eficácia).

A.	AD + placebo (*n* = 788)		AD + brexpiprazol 2 a 3 mg (*n* = 770)				
					Diferença em relação ao AD + placebo		
	Pontuação média ao início (DP)	Mudança média LS (EP) em relação ao início	Pontuação média ao início (DP)	Mudança média LS (EP) em relação ao início	Média LS (LCs de 95%)	Valor de *p*	*d* de Cohen
Pontuação total da MADRS	26,3 (5,6)	−6,1 (0,3)	26,4 (5,5)	−8,2 (0,3)	−2,15 (−2,82 a −1,48)	<0,0001	0,33
Pontuação $MADRS_6$	18,3 (3,9)	−4,3 (0,2)	18,2 (3,7)	−5,9 (0,2)	−1,60 (−2,15 a −1,05)	<0,0001	0,30
1. Tristeza aparente	3,2 (0,9)	−0,9 (0,0)	3,2 (0,9)	−1,1 (0,1)	−0,26 (−0,37 a −0,14)	<0,0001	0,23
2. Tristeza relatada	3,5 (0,9)	−0,8 (0,1)	3,4 (0,8)	−1,1 (0,1)	−0,30 (−0,42 a −0,18)	<0,0001	0,25
3. Tensão interior	2,7 (1,1)	−0,5 (0,0)	2,7 (1,0)	−0,7 (0,0)	−0,21 (−0,32 a −0,10)	0,0001	0,20
4. Sono reduzido	3,0 (1,3)	−0,6 (0,1)	3,1 (1,2)	−0,7 (0,1)	−0,13 (−0,25 a −0,01)	0,033	0,11
5. Apetite reduzido	1,5 (1,5)	−0,4 (0,0)	1,5 (1,5)	−0,7 (0,0)	−0,30 (−0,41 a −0,20)	<0,0001	0,29
6. Dificuldades de concentração	3,1 (1,1)	−0,7 (0,1)	3,1 (1,0)	−0,8 (0,1)	−0,04 (−0,16 a 0,08)	0,49	0,04
7. Lassidão	3,3 (0,9)	−0,7 (0,1)	3,3 (0,9)	−1,1 (0,1)	−0,35 (−0,47 a −0,23)	<0,0001	0,30
8. Incapacidade de sentir	3,2 (1,0)	−0,7 (0,0)	3,2 (1,0)	−1,0 (0,0)	−0,30 (−0,41 a −0,19)	<0,0001	0,28
9. Pensamentos pessimistas	2,5 (1,2)	−0,6 (0,0)	2,4 (1,1)	−0,8 (0,0)	−0,21 (−0,31 a −0,10)	0,0002	0,20
10. Pensamentos suicidas	0,5 (0,8)	−0,2 (0,0)	0,5 (0,9)	−0,2 (0,0)	−0,03 (−0,09 a 0,03)	0,30	0,05
Pontuação CGI-S	4,2 (0,6)	−0,7 (0,0)	4,2 (0,6)	−1,0 (0,0)	−0,22 (−0,31 a −0,13)	<0,0001	0,24
		n (%)		*n* (%)	Razão (LCs de 95%)	Valor de *p*	
Resposta MADRS[a]		137 (17,4)		182 (23,6)	1,38 (1,14 a 1,66)	0,0007	
Remissão MADRS[b]		99 (12,6)		125 (16,2)	1,30 (1,04 a 1,64)	0,023	

B.	AD + placebo (n = 585)		AD + brexpiprazol 2 mg (*n* = 486)				
					Diferença em relação ao AD + placebo		
	Pontuação média ao início (DP)	Mudança média LS (EP) em relação ao início	Pontuação média ao início (DP)	Mudança média LS (EP) em relação ao início	Média LS (LCs de 95%)	Valor de *p*	*d* de Cohen
Portuação total da MADRS	26,3 (5,7)	−6,0 (0,3)	26,2 (5,5)	−8,5 (0,4)	−2,46 (−3,38 a −1,54)	<0,0001	0,33
Pontuação $MADRS_6$	18,3 (3,9)	−4,2 (0,2)	18,2 (3,7)	−6,2 (0,3)	−1,94 (−2,62 a −1,27)	<0,0001	0,36
Pontuação CGI-S	4,2 (0,6)	−0,8 (0,0)	4,2 (0,6)	−1,0 (0,1)	−0,26 (−0,38 a −0,15)	<0,0001	0,28
		n (%)		*n* (%)	Razão (LCs de 95%)	Valor de *p*	
Resposta MADRS[a]		108 (18,5)		127 (26,1)	1,35 (1,10 a 1,66)	0,0043	
Remissão MADRS[b]		77 (13,2)		91 (18,7)	1,35 (1,05 a 1,74)	0,020	

[a]Definida por redução ≥ 50% na pontuação total da MADRS em relação à pontuação inicial.

[b]Definida pela pontuação total na MADRS ≤ 10 pontos, juntamente com redução ≥ 50% na pontuação total da MADRS em relação à pontuação inicial.

As análises de pontuação das escalas utilizaram um modelo misto de medidas repetidas. As análises de resposta e remissão utilizaram um teste de Cochran-Mantel-Haenszel com o último caso observado levado adiante.

AD = tratamento antidepressivo; CGI-S = escala de Impressão Clínica Global – Gravidade da doença; LCs = limites de confiança; LS = mínimos quadrados; MADRS = Escala de Avaliação da Depressão Montgomery-Åsberg; $MADRS_6$ = subescala de sintomas centrais da MADRS, com 6 itens; DP = desvio padrão; EP = erro padrão.

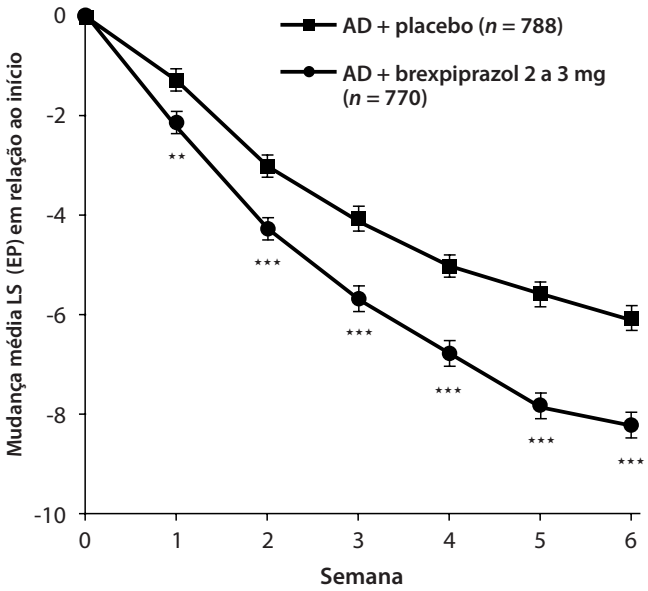

Figura 2. Mudança média na pontuação total da MADRS na semana 6, em relação ao início, análise agrupada (amostra de eficácia).
**$p < 0,01$, ***$p < 0,001$ *vs.* AD + placebo; modelo misto de medidas repetidas. Pontuação total média inicial (DP) da MADRS: AD + placebo = 26,3 (5,6); AD + brexpiprazol 2 a 3 mg = 26,4 (5,5). AD: tratamento antidepressivo; LS = mínimos quadrados; MADRS = Escala de Avaliação da Depressão Montgomery-Åsberg; DP = desvio padrão; EP = erro padrão.

3.2. Eficácia

3.2.1. Estudos individuais

Nos quatro estudos individualmente, o tratamento com AD + brexpiprazol 2 mg (Pyxis e Sirius), 3 mg (Polaris) e 2 a 3 mg (Delphinus) mostrou melhoras superiores dos sintomas depressivos após 6 semanas, em relação à pontuação inicial, em comparação com AD + placebo, medidas por meio da mudança na pontuação total da MADRS (todos com $p < 0,01$) (Figura 1). Os tamanhos do efeito com base no *d* de Cohen foram de 0,42 no Pyxis, 0,27 no Polaris, 0,28 no Sirius e 0,28 no Delphinus. O grupo tratado com AD + brexpiprazol 1 mg (Polaris) mostrou apenas benefício numérico ($p = 0,074$; *d* de Cohen = 0,18) e não será discutido em mais detalhes nesta seção.

O tratamento com AD + brexpiprazol mostrou benefícios em relação ao placebo na mudança da pontuação $MADRS_6$ na semana 6, em relação ao início, em cada estudo, com tamanho do efeito baseado no *d* de Cohen de 0,44 no Pyxis ($p < 0,0001$), 0,25 no Polaris ($p = 0,015$), 0,26 no Sirius ($p = 0,012$) e 0,30 no Delphinus ($p = 0,0043$). O tamanho do efeito baseado no *d* de Cohen da mudança na pontuação da CGI-S na semana 6, em comparação ao placebo, foram de 0,38 no Pyxis ($p = 0,0006$), 0,23 no Polaris ($p = 0,021$), 0,19 no Sirius ($p = 0,071$) e 0,22 no Delphinus ($p = 0,035$).

3.2.2. Análise agrupada das doses de 2 a 3 mg/dia

Na primeira análise agrupada, o tratamento com AD + brexpiprazol 2 a 3 mg mostrou melhora superior na pontuação total da MADRS na semana 6, comparado ao início, que o tratamento com AD + placebo, com tamanho do efeito baseado no *d* de Cohen de 0,33 ($p < 0,0001$) (Figura 1; Tabela 3(a)). Os benefícios em relação ao placebo ($p < 0,01$) foram observados em todas as visitas dos estudos (Figura 2).

Os benefícios de AD + brexpiprazol 2 a 3 mg, em comparação com AD + placebo, também foram observados em 6 semanas nos sintomas depressivos centrais ($MADRS_6$, *d* de Cohen = 0,30; $p < 0,0001$) e na gravidade da doença (CGI-S, *d* de Cohen = 0,24; $p < 0,0001$) (Tabela 3(a)). Os benefícios em relação ao tratamento com AD + placebo ($p < 0,05$) foram observados em oito de dez itens da MADRS, inclusive nos seis itens centrais (Tabela 3(a)). A resposta na MADRS foi mais comum com AD + brexpiprazol 2 a 3 mg do que com AD + placebo ($p = 0,0007$; Tabela 3(a)). A remissão da MADRS também foi mais notável com AD + brexpiprazol 2 a 3 mg ($p = 0,023$; Tabela 3(a)).

Tabela 4. Eventos adversos relacionados ao tratamento (amostra de segurança).

	ADT + placebo (*n* = 819)	AD + brexpiprazol 1 mg (*n* = 226)[a]	AD + brexpiprazol 2 mg (*n* = 380)[a]	AD + brexpiprazol 3 mg (*n* = 229)[a]	AD + brexpiprazol 1 a 3 mg (*n* = 1.032)	
	n (%)	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)	NNH (LCs de 95%)
Pelo menos um EAET	399 (48,7)	124 (54,9)	226 (59,5)	145 (63,3)	595 (57,7)	–
Descontinuação por EAET	5 (0,6)	3 (1,3)	10 (2,6)	8 (3,5)	23 (2,2)	–
EAETs ocorridos em ≥ 5% dos pacientes em um dos grupos de tratamento						
Acatisia	21 (2,6)	10 (4,4)	30 (7,9)	31 (13,5)	83 (8,0)	19 (14 a 29)
Dor de cabeça	49 (6,0)	21 (9,3)	14 (3,7)	14 (6,1)	60 (5,8)	–591 (51 a –43)
Aumento de peso	13 (1,6)	15 (6,6)	25 (6,6)	13 (5,7)	60 (5,8)	24 (17 a 40)
Sonolência	10 (1,2)	9 (4,0)	17 (4,5)	13 (5,7)	50 (4,8)	28 (20 a 48)
Nasofaringite	26 (3,2)	15 (6,6)	11 (2,9)	7 (3,1)	42 (4,1)	112 (39 a –125)
Inquietação	6 (0,7)	4 (1,8)	22 (5,8)	10 (4,4)	41 (4,0)	31 (22 a 53)
Tremor	10 (1,2)	9 (4,0)	7 (1,8)	12 (5,2)	29 (2,8)	63 (36 a 302)
Outros EAETs de interesse						
Insônia	17 (2,1)	5 (2,2)	13 (3,4)	6 (2,6)	29 (2,8)	137 (47 a –150)
Fadiga	11 (1,3)	7 (3,1)	8 (2,1)	11 (4,8)	29 (2,8)	69 (37 a 535)
Ansiedade	10 (1,2)	5 (2,2)	10 (2,6)	8 (3,5)	24 (2,3)	91 (44 a –1 a200)
Sedação	4 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,2)	–339 (396 a –119)

[a]Somente estudos de dose fixa.
AD = tratamento antidepressivo; LCs = limites de confiança; NNH = número de tratamentos necessários para causar danos; EAET = eventos adversos relacionados ao tratamento.

Tabela 5. Mudança média em parâmetros laboratoriais na semana 6, em relação ao início (amostra de segurança).

	ADT + placebo	ADT + brexpiprazol 1 a 3 mg
Colesterol total (jejum), mg/dL		
Ao início, média (DP)	208,47 (41,63) (*n* = 533)	209,48 (42,99) (*n* = 720)
Mudança em 6 semanas, média (DP)	0,93 (25,78) (*n* = 519)	1,40 (26,59) (*n* = 680)
Colesterol LDL (jejum), mg/dL		
Ao início, média (DP)	122,78 (37,31) (*n* = 518)	124,10 (38,76) (*n* = 704)
Mudança em 6 semanas, média (DP)	−0,11 (22,67) (*n* = 502)	−0,43 (23,73) (*n* = 663)
Colesterol HDL (jejum), mg/dL		
Ao início, média (DP)	60,08 (17,70) (*n* = 532)	59,82 (17,43) (*n* = 718)
Mudança em 6 semanas, média (DP)	0,51 (8,47) (*n* = 518)	1,59 (8,39) (*n* = 678)
Triglicerídeos (jejum), mg/dL		
Ao início, média (DP)	132,90 (89,72) (*n* = 533)	130,31 (74,43) (*n* = 719)
Mudança em 6 semanas, média (DP)	−1,05 (69,98) (*n* = 519)	1,47 (59,52) (*n* = 679)
Glicemia (jejum), mg/dL		
Ao início, média (DP)	93,51 (14,04) (*n* = 529)	93,80 (13,95) (*n* = 717)
Mudança em 6 semanas, média (DP)	0,97 (12,34) (*n* = 513)	−0,15 (13,43) (*n* = 676)
Prolactina (mulheres), ng/mL		
Ao início, média (DP)	10,20 (6,04) (*n* = 412)	10,06 (5,36) (*n* = 568)
Mediana	8,37	8,80
Mudança em 6 semanas, média (DP)	−0,03 (5,31) (*n* = 394)	7,46 (8,92) (*n* = 534)
Mediana	−0,15	5,99
Prolactina (homens), ng/mL		
Ao início, média (DP)	7,83 (3,65) (*n* = 179)	7,92 (3,78) (*n* = 240)
Mediana	7,22	7,06
Mudança em 6 semanas, média (DP)	0,24 (3,35) (*n* = 169)	1,90 (4,42) (*n* = 224)
Mediana	0,08	1,61

AD = tratamento antidepressivo; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; DP = desvio padrão.

3.2.3. Análise agrupada da dose de 2 mg/dia

Na segunda análise agrupada, o tratamento com AD + brexpiprazol 2 mg mostrou melhora superior na pontuação total da MADRS na semana 6, comparada ao início, que o AD + placebo (*d* de Cohen: 0,33; $p < 0,0001$) (Figura 1; Tabela 3(b)). Os benefícios também foram observados em relação aos sintomas depressivos centrais, à gravidade da doença, à resposta baseada na MADRS e à remissão baseada na MADRS (Tabela 3(b)).

3.3. Segurança

A proporção de pacientes que tiveram pelo menos um EAET durante o tratamento com AD + brexpiprazol 1 a 3 mg foi de 57,7%, comparada a 48,7% nos pacientes que receberam AD + placebo. Os EAETs com incidência ≥ 5% no grupo de AD + brexpiprazol foram acatisia (NNH = 19), dor de cabeça (NNH = -591) e aumento de peso (NNH = 24) (Tabela 4). A incidência de acatisia aumentou com a dose de brexpiprazol, de 4,4% com 1 mg para 7,9% com 2 mg e 13,5% com 3 mg. Outros EAETs relacionados a sintomas extrapiramidais, que não a acatisia, foram relatados por 61 pacientes (5,9%) no grupo de AD + brexpiprazol 1 a 3 mg, sem efeito da dose, e por 20 pacientes (2,4%) do grupo de AD + placebo. A taxa de descontinuação em decorrência de EAETs foi de 2,2% com AD + brexpiprazol 1 a 3 mg e 0,6% com AD + placebo. Os EAETs que levaram à descontinuação de mais de um paciente tratado com AD + brexpiprazol 1 a 3 mg foram acatisia (7 pacientes, 0,7%), ansiedade (2 pacientes, 0,2%) e inquietação (2 pacientes, 0,2%).

O aumento médio (desvio padrão) do peso corporal na semana 6, em relação ao início, foi de 1,4 (2,1) kg no grupo de AD + brexpiprazol 1 a 3 mg (*n* = 947) e 0,3 (1,7) kg no grupo de AD + placebo (*n* = 767). A proporção de pacientes com aumento do peso ≥ 7% em algum momento após o período inicial do estudo foi de 4,3% (44/1.025) no grupo de AD + brexpiprazol 1 a 3 mg e 1,8% (15/814) no grupo de AD + placebo. As proporções de pacientes com redução ≥ 7% em algum momento após o período inicial foram de 0,2 (2/1.025) com AD + brexpiprazol 1 a 3 mg e 0,4% (3/814) com AD + placebo. Os efeitos nos níveis de lipídios, glicemia e prolactina foram pequenos e não foram considerados clinicamente significativos (Tabela 5).

4. Discussão

Reforçando os achados individuais dos quatro estudos de curto prazo [9-12], a presente análise de dados agrupados mostra que o tratamento adjuvante com brexpiprazol 2 a 3 mg/dia melhora os sintomas da depressão, em comparação com o uso adjuvante de placebo, em pacientes com TDM e resposta insatisfatória aos ADs. A magnitude do benefício do tratamento adjuvante com brexpiprazol em comparação com o tratamento placebo adjuvante foi de 2,15 pontos, o que está acima da diferença mínima na pontuação total da MADRS considerada clinicamente importante (estimada em cerca de 2 pontos) [21,22]. Esse benefício corresponde a um tamanho padronizado de efeito de 0,33 com base no *d* de Cohen, que pode ser interpretado como um benefício pequeno a médio [23]. Em metanálise prévia sobre o uso adjuvante de antipsicóticos atípicos no TDM, o aripiprazol, a combinação de olanzapina e fluoxetina (OFC), a quetiapina e a risperidona também mostraram tamanhos padronizados de efeitos pequenos a médios nos sintomas depressivos (0,31 em média), sem diferenças significativas entre os fármacos [7].

O tratamento adjuvante com brexpiprazol 2 mg/dia também melhorou os sintomas da depressão em comparação com o uso adjuvante de placebo em pacientes com TDM e resposta insatisfatória aos ADs. Em média, houve pouca diferença de eficácia entre as doses de 2 a 3 mg e 2 mg. Individualmente, contudo, os pacientes podem beneficiar-se da dose de 3 mg, e a opção de aumentar a dose para 3 mg proporciona maior flexibilidade aos médicos no tratamento dos seus pacientes, em regiões nas quais essa dose é permitida.

Os tamanhos do efeito baseados no *d* de Cohen em relação à melhora na pontuação total da MADRS foram relativamente consistentes entre as análises agrupadas (0,33 em ambas) e três dos estudos individuais (0,27 a 0,28), embora o tamanho do efeito tenha sido maior no Pyxis (0,42).

Os benefícios também foram observados na CGI-S e nas taxas de resposta e remissão, desfechos clinicamente significativos que respaldam o uso adjuvante de brexpiprazol no TDM. Vale observar que o tratamento adjuvante com brexpiprazol mostrou benefício na escala de sintomas depressivos centrais ($MADRS_6$) e em geral foi associado a melhoras superiores nos sintomas centrais (tristeza aparente, tristeza relatada, tensão interior, lassidão, incapacidade de sentir e pensamentos pessimistas) do que nos sintomas não centrais. Essa diferença sugere que o brexpiprazol exerce seus efeitos no TDM ao tratar os sintomas centrais da doença [24]. O uso adjuvante de aripiprazol e OFC também mostraram benefícios em subescalas de sintomas depressivos centrais das HAM-D e MADRS, respectivamente, em análises *post hoc* de estudos controlados e randomizados [25,26].

Em análises agrupadas prévias de estudos randomizados e controlados no TDM, o uso adjuvante de brexpiprazol foi eficaz em subgrupos de pacientes com sintomas ansiosos, depressão ansiosa e irritabilidade no início do estudo [27,28]. Essas análises agrupadas foram reforçadas pelos resultados de estudos abertos exploratórios [29,30]. Além disso, um estudo aberto exploratório observou melhoras em medidas fisiológicas do sono e da vigília diurna em pacientes com distúrbios do sono que receberam tratamento adjuvante com brexpiprazol [31]. Pacientes idosos (≥ 65 anos) com TDM mostraram melhora em sintomas depressivos, funcionamento social e qualidade de vida durante o tratamento adjuvante aberto com brexpiprazol [32]. Os benefícios do brexpiprazol em pacientes com ansiedade, com irritabilidade e com distúrbios do sono são consistentes com seu agonismo parcial dos receptores $5\text{-}HT_{1A}$ e D_2/D_3 e seu antagonismo dos receptores $5\text{-}HT_{2A}$ e α_1 [8,30,31]. No futuro, a análise de fatores dos grupos de sintomas pode permitir uma melhor compreensão da especificidade dos benefícios terapêuticos de brexpiprazol, auxiliando assim os médicos na escolha do melhor tratamento para diferentes subconjuntos de pacientes.

Embora o funcionamento dos pacientes não tenha sido investigado na presente análise, em análise agrupada prévia de estudos randomizados e controlados do TDM o tratamento adjuvante com brexpiprazol mostrou melhora funcional em 6 semanas na comparação com placebo, com benefícios específicos nos domínios de vida social e familiar [33]. Além disso, um estudo aberto do tratamento adjuvante com brexpiprazol em pacientes jovens (18 a 35 anos) com TDM inseridos em ambiente profissional ou escolar mostrou melhoras em múltiplos domínios funcionais em relação ao início, inclusive no funcionamento profissional/escolar, o que sugere que o brexpiprazol tenha o potencial de reduzir a carga socioeconômica da depressão [34].

A eficácia e a segurança em longo prazo do tratamento adjuvante com brexpiprazol no TDM foram investigadas em um estudo aberto [35] e em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo [36]. O estudo aberto, que incluiu quase 3.000 pacientes, mostrou que o tratamento adjuvante com brexpiprazol 0,5 a 3 mg/dia no TDM foi geralmente bem tolerado por até 52 semanas (ganho de peso foi o único EAET com incidência ≥ 10%) e foi associado a uma melhora contínua de medidas de eficácia e desfechos funcionais. No estudo randomizado de 24 semanas, que utilizou um desenho inédito, o tratamento adjuvante com brexpiprazol 1 a 3 mg/dia não se diferenciou do uso adjuvante de placebo no desfecho primário de remissão completa. Como esse estudo tinha um desenho inovador, vários elementos do desenho podem ter contribuído para os seus resultados.

Os antipsicóticos atípicos, embora constituam estratégias eficazes no aumento do tratamento do TDM, estão associados a problemas de tolerabilidade. Em uma metanálise de estudos controlados e randomizados sobre o uso adjuvante de antipsicóticos, o aripiprazol foi associado a um risco mais alto de acatisia, a quetiapina a um risco mais alto de sedação e a combinação OFC a um risco mais alto de resultados anormais em testes laboratoriais de parâmetros metabólicos e ganho de peso [7]. A presente análise agrupada mostrou que o tratamento adjuvante com brexpiprazol 1 a 3 mg foi associado a uma baixa taxa de descontinuação por EAETs (2,2%). Eventos adversos de acatisia e sedação tiveram incidência relativamente baixa (8,0% de acatisia e < 5% de cada EAET relacionado à sedação), embora os eventos adversos de acatisia aparentemente tenham sido relacionados à dose. Um NNH inferior a 10 é considerado provavelmente mais relevante em termos clínicos [37]. O NNH da acatisia como EAET com o uso de brexpiprazol foi de 19; uma revisão de outros tratamentos adjuvantes com antipsicóticos observou NNHs correspondentes de 5 com aripiprazol e 91 com quetiapina XR [38]. Os NNHs de sonolência e sedação com brexpiprazol foram de 28 e -339, respectivamente; a revisão observou valores correspondentes de 5 e 10 com quetiapina XR, 10 e 18 com OFC e 43 e 42 com aripiprazol [38]. Portanto, o brexpiprazol parece ser menos ativador que o aripiprazol e menos sedativo que a quetiapina XR e a combinação OFC. O ganho de peso médio com brexpiprazol foi de 1,4 kg em 6 semanas, e não houve indicação de efeito adverso sobre parâmetros metabólicos ou sobre o nível de prolactina. De forma geral, o brexpiprazol parece ser bem tolerado por pacientes com TDM e resposta insatisfatória aos ADs.

Embora limitada por sua natureza *post hoc*, esta análise confirmou os resultados dos estudos individuais sobre brexpiprazol em uma grande amostra de quase 2.000 pacientes. Ao aumentar o tamanho amostral em comparação com os estudos individuais, estas análises agrupadas aumentam a precisão e, portanto, a confiabilidade dos resultados de eficácia e segurança. A análise é limitada pela falta de um tratamento adjuvante com comparador ativo, como outro antipsicótico aprovado como tratamento adjuvante. Não se realizou uma correção dos dados em relação às múltiplas comparações. Todos os estudos incluídos foram patrocinados pela indústria farmacêutica e faltam estudos independentes. Por fim, como ocorre com todos os estudos clínicos, os critérios de seleção dos pacientes (pacientes ambulatoriais sem sintomas psicóticos e com baixo risco de suicídio) e as restrições quanto a medicações concomitantes e comorbidades limitam a possibilidade de generalização dos resultados para uma população mais ampla de pacientes.

5. Conclusão

O tratamento adjuvante com brexpiprazol constitui uma opção eficaz e bem tolerada para pacientes adultos com TDM e resposta insatisfatória aos ADs.

Agradecimentos

O suporte para redação deste artigo foi prestado por Chris Watling, PhD, com assistência de seus colegas da Cambridge Medical Communication Ltd (Cambridge, Reino Unido), e custeado pela Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc. e pela H. Lundbeck A/S.

Financiamento

Este trabalho foi patrocinado pela Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc. (Princeton, NJ, EUA) e pela H. Lundbeck A/S (Valby, Dinamarca).

Declarações de conflitos de interesses

ME Thase relata as seguintes relações nos últimos 3 anos: atuou como consultor da Acadia, Alkermes, Allergan (Forest, Naurex), AstraZeneca, Cerecor, Eli Lilly & Co., Fabre-Kramer, Gerson Lehrman Group, Guidepoint Global, Johnson & Johnson (Janssen, Ortho-McNeil), Lundbeck A/S, MedAvante, Merck & Co, Moksha8, Nestlé (Pamlab), Novartis, Otsuka, Pfizer, Shire, Sunovion e Takeda. Recebeu fundo de apoio a pesquisas da Acadia, Agência de Pesquisas em Saúde e Qualidade (EUA), Alkermes, Assurex, Avanir, Forest Laboratories, Intra-Cellular, Janssen Pharmaceuticals, Instituto Nacional de Saúde Mental, Otsuka, PCORI e Takeda. Possui ainda participações acionárias da MedAvante Inc e recebe royalties das editoras American Psychiatric Press, Guilford Publications, Herald House e W.W. Norton & Company Inc. Por fim, declara que sua esposa é funcionária da Peloton Advantage, que mantém negócios com a AstraZeneca, GlaxoSmithKline e Pfizer. P Zhang, C Weiss e M Hobart são funcionários em tempo integral da Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc, e S Rasmussen Meehan é funcionário em tempo integral da H. Lundbeck A/S. Os autores não possuem outras afiliações ou envolvimentos financeiros relevantes com nenhuma organização ou entidade com interesse ou conflitos financeiros com o tema ou os materiais discutidos neste artigo, além daqueles já declarados.

Declarações de conflitos de interesses dos revisores

Os revisores qualificados deste artigo não possuem conflitos financeiros ou de outras naturezas a declarar.

Colaborações dos autores

Todos os autores participaram da concepção e delineamento do estudo, da análise e interpretação dos dados e do esboço do artigo e sua revisão crítica em relação ao conteúdo intelectual. Os autores também aprovaram o manuscrito final e concordaram em assumir a responsabilidade de todos os aspectos do trabalho.

ORCID

Michael E Thase http://orcid.org/0000-0002-6403-0861
Catherine Weiss http://orcid.org/0000-0001-6712-4620

Referências

Os artigos particularmente relevantes foram destacados como publicações de interesse (•) ou de considerável interesse (••) para os leitores.

1. 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):1905–1917.
2. Mauskopf JA, Simon GE, Kalsekar A, et al. Nonresponse, partial response, and failure to achieve remission: humanistic and cost burden in major depressive disorder. Depress Anxiety. 2009;26 (1):83–97.
3. Trivedi MH, Corey-Lisle PK, Guo Z, et al. Remission, response without remission, and nonresponse in major depressive disorder: impact on functioning. Int Clin Psychopharmacol. 2009;24 (3):133–138.
4. Knoth RL, Bolge SC, Kim E, et al. Effect of inadequate response to treatment in patients with depression. Am J Manag Care. 2010;16 (8):e188–e196.
5. 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.
6. Patkar AA, Pae CU. Atypical antipsychotic augmentation strategies in the context of guideline-based care for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs. 2013;27(Suppl 1):S29–S37.
7. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, et al. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. PLoS Med. 2013;10(3):e1001403.
   •• **Grande metanálise conduzida antes da disponibilidade dos dados de brexpiprazol, mostrando que os antipsicóticos atípicos constituem estratégias eficazes de aumento do tratamento no TDM, mas estão associados a problemas de tolerabilidade.**
8. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, et al. Brexpiprazole I: *in vitro* and *in vivo* characterization of a novel serotonin–dopamine activity modulator. J Pharmacol Exp Ther. 2014;350(3):589–604.
   • **Dados pré-clínicos mostrando que brexpiprazol difere de outros antipsicóticos em termos de perfil farmacológico e de sua atividade intrínseca no receptor D_2, que fica entre a dos antagonistas puros e a do agonista parcial aripiprazol.**
9. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a Phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. J Clin Psychiatry. 2015;76(9):1224–1231.
   • **Estudo clínico de fase 3 no qual o tratamento adjuvante com brexpiprazol 2 mg melhorou sintomas depressivos, em relação ao uso adjuvante de placebo, e foi bem tolerado em pacientes com TDM e resposta insatisfatória aos ADs.**
10. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 3, randomized, double-blind study. J Clin Psychiatry. 2015;76(9):1232–1240.
    • **Estudo clínico de fase 3 no qual o tratamento adjuvante com brexpiprazol 3 mg melhorou sintomas depressivos, em relação ao uso adjuvante de placebo, e foi bem tolerado em pacientes com TDM e resposta insatisfatória aos ADs.**
11. Hobart M, Skuban A, Zhang P, et al. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fixed-dose brexpiprazole 2 mg/d as adjunctive treatment of adults with major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2018;79(4):17m12058.
    • **Estudo clínico de fase 3 no qual o tratamento adjuvante com brexpiprazol 2 mg melhorou sintomas depressivos, em relação ao uso adjuvante de placebo, e foi bem tolerado em pacientes com TDM e resposta insatisfatória aos ADs.**
12. Hobart M, Skuban A, Zhang P, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed brexpiprazole for the adjunctive treatment of major depressive disorder: a randomized, active-referenced, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin. 2018;34(4):633–642.
    • **Estudo clínico de fase 3 no qual o tratamento adjuvante com brexpiprazol 2 a 3 mg melhorou sintomas depressivos, em relação ao uso adjuvante de placebo, e foi bem tolerado em pacientes com TDM e resposta insatisfatória aos ADs.**
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed text revision. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000.
14. Chandler GM, Iosifescu DV, Pollack MH, et al. Validation of the Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire (ATRQ). CNS Neurosci Ther. 2010;16(5):322–325.
15. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23:56–62.
16. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol. 1967;6(4):278–296.
17. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134(4):382–389.
18. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. Rockville (MD): National Institute of Mental Health; 1976.
19. Bech P, Tanghøj P, Andersen HF, et al. Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate

clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression. Psychopharmacology (Berl). 2002;163(1):20–25.
20. Rexulti® (brexpiprazole) tablets, for oral use. Prescribing information; 2018 [cited 2019 Apr 26]. Available from: https://www.otsuka-us.com/media/static/Rexulti-PI.pdf
21. Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. Curr Med Res Opin. 2008;24(5):1329–1335.
22. Montgomery SA, Möller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? Int Clin Psychopharmacol. 2009;24(3):111–118.
23. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
24. Nelson JC, Weiller E, Zhang P, et al. Efficacy of adjunctive brexpiprazole on the core symptoms of major depressive disorder: a *post hoc* analysis of two pooled clinical studies. J Affect Disord. 2018;227:103–108.
25. Nelson JC, Mankoski R, Baker RA, et al. Effects of aripiprazole adjunctive to standard antidepressant treatment on the core symptoms of depression: a *post-hoc*, pooled analysis of two large, placebo-controlled studies. J Affect Disord. 2010;120(1–3):133–140.
26. Tohen M, Case M, Trivedi MH, et al. Olanzapine/fluoxetine combination in patients with treatment-resistant depression: rapid onset of therapeutic response and its predictive value for subsequent overall response in a pooled analysis of 5 studies. J Clin Psychiatry. 2010;71(4):451–462.
27. Thase ME, Weiller E, Zhang P, et al. Adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder and anxiety symptoms: *post hoc* analyses of three placebo-controlled studies. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;15:37–45.
28. Fava M, Weiller E, Zhang P, et al. Efficacy of brexpiprazole as adjunctive treatment in major depressive disorder with irritability: *post hoc* analysis of 2 pivotal clinical studies. J Clin Psychopharmacol. 2017;37(2):276–278.
29. Davis LL, Ota A, Perry P, et al. Adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder and anxiety symptoms: an exploratory study. Brain Behav. 2016;6(10):e00520.
30. Fava M, Ménard F, Davidsen CK, et al. Adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder and irritability: an exploratory study. J Clin Psychiatry. 2016;77(12):1695–1701.
31. Krystal AD, Mittoux A, Meisels P, et al. Effects of adjunctive brexpiprazole on sleep disturbances in patients with major depressive disorder: an open-label, flexible-dose, exploratory study. Prim Care Companion CNS Disord. 2016;18(5). DOI:10.4088/PCC.15m01914
32. Lepola U, Hefting N, Zhang D, et al. Adjunctive brexpiprazole for elderly patients with major depressive disorder: an open-label, long-term safety and tolerability study. Int J Geriatr Psychiatry. 2018;33(10):1403–1410.
33. Hobart M, Zhang P, Weiss C, et al. Adjunctive brexpiprazole and functioning in major depressive disorder: a pooled analysis of six randomized studies using the Sheehan Disability Scale. Int J Neuropsychopharmacol. 2019;22(3):173–179.
34. Weisler RH, Ota A, Tsuneyoshi K, et al. Brexpiprazole as an adjunctive treatment in young adults with major depressive disorder who are in a school or work environment. J Affect Disord. 2016;204:40–47.
35. Hobart M, Zhang P, Skuban A, et al. A long-term, open-label study to evaluate the safety and tolerability of brexpiprazole as adjunctive therapy in adults with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol. 2019;39(3):203–209.
36. Bauer M, Hefting N, Lindsten A, et al. A randomised, placebo-controlled 24-week study evaluating adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder. Acta Neuropsychiatr. 2019;31(1):27–35.
37. Citrome L, Ketter TA. When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. Int J Clin Pract. 2013;67(5):407–411.
38. Citrome L. Activating and sedating adverse effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: absolute risk increase and number needed to harm. J Clin Psychopharmacol. 2017;37(2):138–147.

ANÚNCIO