



## SUPERVISÃO

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde  
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde  
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde

## ELABORAÇÃO

Daniela Oliveira de Melo – NATS-UNIFESP-D  
Tatiane Bomfim Ribeiro – NATS-UNIFESP-D  
Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase – NATS-UNIFESP-D

## REVISÃO INTERNA

Thaís Conceição Borges – Ministério da Saúde  
Ana Carolina de Freitas Lopes – Ministério da Saúde  
Lais Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde  
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes – Ministério da Saúde  
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

## REVISÃO EXTERNA

Luciane Lopes – NATS - UNISO

## PROJETO GRÁFICO

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

## CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: [mht.conitec@saude.gov.br](mailto:mht.conitec@saude.gov.br)

Site: [conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias](http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias)

Brasília, Maio de 2022

## APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com a finalidade de identificar tecnologias novas e emergentes para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM). Esclarece-se que este material não é uma diretriz clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com o tema.

## SUMÁRIO

1. A DOENÇA .....	5
2. TRATAMENTO RECOMENDADO .....	6
3. ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	8
4. MEDICAMENTOS APROVADOS RECENTEMENTE .....	12
ESCETAMINA SPRAY NASAL .....	12
Depressão resistente ao tratamento .....	12
Pacientes com ideação suicida .....	17
BREXPIRAZOL.....	19
Tratamento adjuvante.....	20
RAPASTINEL.....	26
Tratamento adjuvante.....	27
Tratamento em monoterapia.....	31
REL-1017.....	33
SAGE-217 .....	34
6. INFORMAÇÕES ADICIONAIS.....	37
7. LIMITAÇÕES.....	38
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
9. REFERÊNCIAS.....	41
ANEXO .....	47

## 1. A DOENÇA

O transtorno depressivo maior (TDM) é considerado um grave problema de saúde pública que afeta mais de 264 milhões de pessoas em todo o mundo (1). No Brasil, a prevalência nacional da depressão estimada pelo *Global Burden of Disease* 2017 foi de 3,3% e esta condição está entre as quatro principais causas de invalidez, afetando a produtividade e qualidade de vida dos pacientes (2). Nas populações vulneráveis como os idosos, esse número é significativamente maior, uma revisão sistemática publicada em 2019 estimou uma prevalência de 21,9% em idosos brasileiros residentes na comunidade (3). Segundo projeções da Organização Mundial da Saúde (OMS) para 2030, a depressão ocuparia o primeiro lugar entre as principais doenças incapacitantes (4).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª edição - DSM-5) caracteriza o TDM por mudanças distintas no estado afetivo, cognição e funções neurovegetativas (5,6). O diagnóstico envolve a identificação de cinco ou mais sintomas em um período de duas semanas, sendo pelo menos um desses: o humor deprimido ou a perda de interesse/prazer (6). Os outros sintomas podem incluir fadiga, sentimentos de inutilidade ou culpa, incapacidade de concentração, perda ou ganho de peso significativo, e pensamentos suicidas recorrentes (4,6).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de TDM incluem episódios anteriores de depressão, níveis elevados de estresse, história de trauma ou parentes de primeiro grau com diagnóstico da doença (7). Em pacientes com TDM, a coexistência de ansiedade, sintomas psicóticos, abuso de substâncias e transtorno de personalidade limítrofe estão associados a um pior prognóstico, bem como a uma maior duração dos episódios e gravidade dos sintomas. Apesar da alta

prevalência de TDM, e dos esforços contínuos para aumentar o conhecimento e as habilidades dos profissionais de saúde na identificação e cuidado, a doença continua subdiagnosticada e subtratada (7,1).

A fisiopatologia da depressão permanece pouco compreendida. A diminuição dos neurotransmissores monoaminérgicos (serotonina, norepinefrina, dopamina) no cérebro tem sido tradicionalmente relacionada a esses déficits funcionais e à resposta eficaz aos medicamentos antidepressivos (6). À medida que a compreensão da depressão evolui para se relacionar aos processos de neuroplasticidade - isto é, mudanças funcionais ou estruturais no cérebro em resposta ao ambiente e à experiência - os mecanismos monoaminérgicos são vistos no contexto molecular e celular que medeiam a emoção humana (7).

## 2. TRATAMENTO RECOMENDADO

Atualmente não existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, bem como avaliações da Conitec sobre esse tema. O tratamento da TDM depende da gravidade da doença, nos indivíduos com depressão grave, em que há risco de suicídio, o encaminhamento para o especialista deve ser imediato e a hospitalização pode ser um recurso necessário. Nos casos moderados, em geral, se sugere a combinação de psicoterapia e medicamentos antidepressivos (6), sendo que diversas classes são consideradas opções terapêuticas, como (8-11):

- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina;
- Inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina;
- Antidepressivos atípicos;
- Moduladores da serotonina;
- Antidepressivos tricíclicos;
- Inibidores da monoaminoxidase.

A comparação entre os diferentes antidepressivos em revisões sistemáticas com metanálise mostra que esses medicamentos apresentam eficácias semelhantes, porém com perfis de segurança distintos (9). Portanto, a escolha do tratamento depende das características individuais e preferências do paciente, particularmente considerando os potenciais eventos adversos (9–12).

Diretrizes clínicas internacionais sugerem como primeira opção de tratamento os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (por exemplo, fluoxetina) (9–12). Para avaliação da resposta ao tratamento, avalia-se a melhora superior a 50% do quadro basal do paciente. Sabe-se que no TDM, em função da falha terapêutica em grande parte dos casos, há consenso sobre necessidade de ajuste de dose (11); subsequentemente é sugerida a troca para outro medicamento da mesma classe ou de uma classe diferente, por exemplo, os antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina) são em geral recomendados como segunda linha de tratamento (11).

A associação de medicamentos antipsicóticos pode ocorrer se houver quadros de psicose. Em outros casos, o tratamento adjuvante (associado a outros medicamentos) pode ser recomendado, porém parece não haver consenso sobre o assunto (11).

A remissão é o desfecho esperado para o quadro de TDM, sendo avaliada comumente por meio de escalas como: classificação de Depressão de Hamilton - com 17 itens (HAM-D-17) e Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) – com total de 10 itens, onde frequentemente definem a remissão como um escore  $\leq 7$ . Estudos que utilizam o Questionário de Saúde do Paciente - com 9 itens (PHQ-9), em geral, caracterizam remissão quando o escore é inferior a 5 (13).

### 3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Uma busca no repositório de protocolos de estudos clínicos *ClinicalTrials.gov* foi realizada com o objetivo de localizar os medicamentos em fase de pesquisa clínica e/ou recentemente aprovados para TDM. Foram excluídos medicamentos com registro na Anvisa superior a dois anos para a indicação de depressão maior, assim como procedimentos, produtos da medicina tradicional chinesa, vitaminas e testes diagnósticos.

#### Estratégia de busca

O termo "*major depressive disorder*" e seus sinônimos foram buscados em 03 de maio de 2021 no *ClinicalTrials.gov*. A base de dados obtida foi extraída integralmente para o Microsoft Excel® onde foram manejados os filtros para avaliação dos medicamentos elegíveis para o MHT.

#### Filtragem

Por se tratar de uma doença prevalente, filtraram-se os protocolos a partir da fase 3 de pesquisa clínica. Em seguida dois filtros diferentes foram aplicados para avaliar os possíveis medicamentos elegíveis: i) protocolos de estudos com *status* "concluído" a partir de 2016 (últimos 5 anos); ii) protocolos de estudos recentemente incluídos, independente do status de conclusão, a partir de 2019 (últimos 3 anos).

#### Identificação de protocolos com estudos publicados

Para a avaliação dos medicamentos com artigos publicados foram buscados os códigos de registro do *ClinicalTrials.gov* (*um a um*) nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e Google Acadêmico.

#### Priorização

Uma lista de possíveis medicamentos de interesse foi feita após a priorização de acordo com os seguintes critérios: ausência de registro na ANVISA ou registro recente na ANVISA para a indicação de interesse, incluídos em protocolos de



estudos a partir da fase 3 e que apresentassem dados publicados nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e Google Acadêmico.

Os medicamentos com resultados promissores das publicações dos estudos fase 2 e/ou 3 foram considerados para apresentação nesse informe. A lista de todos os medicamentos excluídos e o motivo de exclusão se encontra em anexo.

## Resultados

O busca realizada no *ClinicalTrials.gov* identificou inicialmente 2.432 protocolos de estudos clínicos (Figura 1), em seguida, filtraram-se os protocolos a partir da fase 3 de pesquisa clínica sendo obtidos 754 registros.

Na primeira estratégia de filtragem foram identificados os estudos com *status* "concluído" a partir de 2016 (últimos 5 anos), sendo obtidos 170 protocolos de pesquisa potencialmente elegíveis. Ao final foram identificados quatro medicamentos para inclusão nesse MHT (Escetamina Spray Nasal, Brexpiprazol, Raspatinel e SAGE-217) (Figura 1).

Na segunda estratégia, com o objetivo de adicionar sensibilidade, um novo filtro foi aplicado para identificar protocolos independente do status de conclusão. Nessa busca todos os estudos iniciados a partir de 2019 foram avaliados (n = 78), e um medicamento foi incluído (REL-1017) (Figura 1).

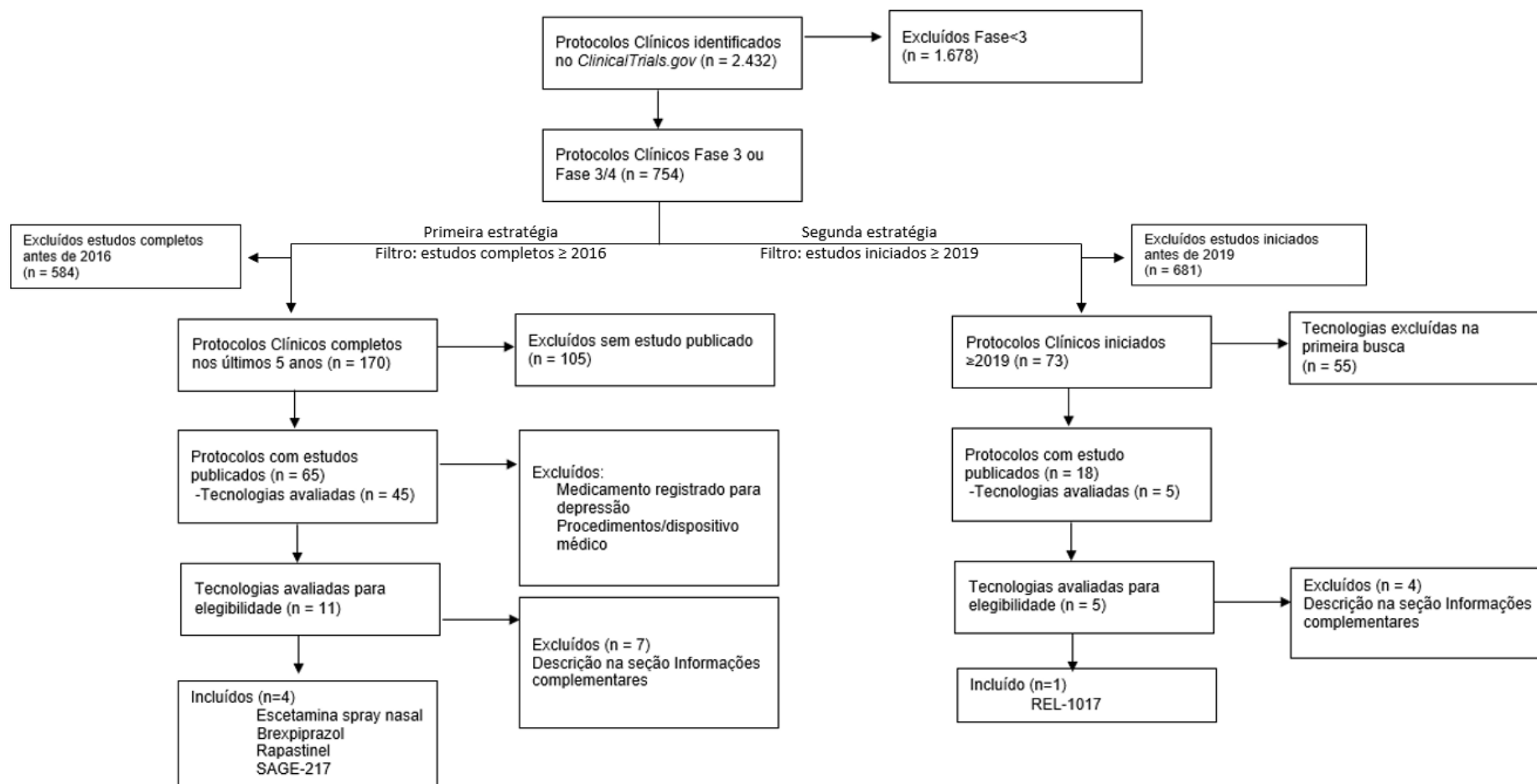


Figura 1. Fluxograma de seleção das tecnologias em fase 3, estudos concluídos a partir de 2016 (primeira estratégia) e protocolos de estudos publicados a partir de 2019 (segunda estratégia).

Por fim, uma busca adicional foi realizada com o objetivo de sensibilizar a estratégia para a identificação dos tratamentos para depressão resistente, assim, o termo "*treatment resistant depression*" foi buscado no *ClinicalTrials.gov*, com filtro para estudos em fase 3. Nessa análise que seguiu os mesmos procedimentos mencionados anteriormente e não houve inclusão de novos medicamentos, em relação àqueles já incluídos.

No Quadro 1, as tecnologias consideradas neste informe de MHT estão descritas, bem como informações sobre registros em agências internacionais. Outras informações sobre essas 5 potenciais tecnologias serão descritas nas próximas seções.

Quadro 1. Principais tecnologias em desenvolvimento ou recém-aprovadas para o tratamento do TDM.

Medicamento	Classe terapêutica	Aprovação Anvisa	Aprovação FDA	Aprovação EMA
Escetamina spray nasal	NMDA antagonista	Sim*	Sim	Sim
Brexipirazol	Antipsicótico atípico	Sim**	Sim	Não
Rapastinel	NMDA agonista	Não	Não	Não
SAGE-217	Agonista GABA	Não	Não	Não
REL-1017	NMDA antagonista	Não	Não	Não

GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico. \*Aprovação pela Anvisa em 03/11/2020. \*\*Aprovação pela Anvisa em 06/04/2020.

## 4. MEDICAMENTOS APROVADOS RECENTEMENTE

### ESCETAMINA SPRAY NASAL

A escetamina, o enantiômero "S" da cetamina racêmica, é um antagonista não seletivo, não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que atua como um modulador do receptor de glutamato, o que parece aumentar a sinalização entre as células, restaurando a função normal nas regiões cerebrais (14). Embora a ligação da escetamina ao receptor NMDA aumente o glutamato do sistema nervoso central (SNC), o mecanismo de ação exato como antidepressivo permanece incerto (14,15).

Esse medicamento possui registro nas agências norte-americana e europeia (FDA e EMA) e, em dezembro de 2020, foi aprovado pela Anvisa para tratamento do TDM em pacientes com ideação suicida e de depressão resistente ao tratamento (14). A administração do medicamento deve ser feita pelo próprio paciente em um estabelecimento de saúde sob a observação de um profissional de saúde (14).

No *ClinicalTrials.gov* foram localizados 17 estudos de fase 3 que avaliaram a eficácia e a segurança da escetamina, contudo, quatro foram excluídos devido indicação terapêutica diferente da depressão.

#### Depressão resistente ao tratamento

##### Estudos concluídos

##### TRANSFORM-1 (NCT02417064)

O estudo TRANSFORM-1 foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, paralelo, multicêntrico, realizado em ambulatórios entre setembro de 2015 e fevereiro de 2018, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da escetamina spray nasal em doses fixas (56 mg ou 84 mg), em adultos com depressão resistente ao tratamento (16).

O estudo consistiu em 3 fases: (1) triagem/fase observacional prospectiva de 4-7 semanas; (2) fase de Indução duplo-cega de 4 semanas; e (3) fase de acompanhamento de até 24 semanas.

Os participantes (N = 346) foram randomizados (1:1:1), divididos em três grupos: a) escetamina 84 mg + antidepressivo; b) escetamina 56 mg + antidepressivo; c) placebo + antidepressivo.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração basal no escore de MADRS até o dia 28 na fase de indução duplo-cega. Os desfechos secundários foram: início da resposta clínica no dia 2, mudança no escore total da Escala de Incapacidade de Sheeha (SDS) e mudança no escore total do PHQ-9.

A alteração do escore basal de MADRS no dia 28 não se mostrou diferente entre os grupos (diferença média entre os mínimos quadrados: - 3,2 [IC 95%: -6,88 a 0,45]; p valor = 0,08) para o uso da escetamina spray nasal em doses fixas associado ao tratamento antidepressivo oral (quadro 2).

Os resultados dos desfechos secundários favoreceram o grupo escetamina spray nasal em doses fixas associado ao tratamento antidepressivo oral em relação ao grupo placebo. Em relação à segurança, os eventos adversos mais comuns relatados para o grupo escetamina spray nasal foram náusea, dissociação, tontura, vertigem e dor de cabeça (16).

#### TRANSFORM-2 (NCT02418585)

O estudo TRANSFORM-2 (NCT02418585) foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, paralelo, multicêntrico, realizado em ambulatórios entre agosto de 2015 e setembro de 2017. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da escetamina spray nasal em doses flexíveis (56 mg ou 84 mg) em pacientes com depressão resistente ao tratamento (17).

O estudo consistiu em 3 fases: (1) Triagem/Fase Observacional Prospectiva de 4-7 semanas; (2) Fase de Indução Duplo-Cega de 4 semanas; (3) Fase de Acompanhamento de até 24 semanas.

Os participantes (N = 346) foram randomizados (1:1:1) para tratamento com escetamina 56mg ou 86 mg spray nasal ou placebo duas vezes por semana, em associação a um antidepressivo oral recém-iniciado, administrado diariamente por 4 semanas.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração basal no escore de MADRS até o dia 28 na fase de indução duplo-cega. Os desfechos secundários foram: início da resposta clínica no dia 2, mudança no escore total da SDS e mudança no escore total do PHQ-9.

O desfecho primário de alteração do escore basal de MADRS no dia 28 apresentou diferença entre os grupos (diferença média entre os mínimos quadrados [erro padrão]: -4,0 [1,69]; IC 95%: -7,31 a -0,64), favorecendo o grupo escetamina spray nasal em comparação ao grupo controle (17).

As melhoras na pontuação total da escala SDS, que avalia o comprometimento funcional global, e na pontuação total do PHQ-9, que avalia sintomas de depressão, favoreceram o grupo escetamina spray nasal em comparação ao grupo controle.

Em relação à segurança, nove pacientes apresentaram um ou mais eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento no grupo experimental (N=8) e no grupo controle (N=1). Os eventos adversos mais comuns relatados para o grupo escetamina spray nasal foram dissociação, náusea, vertigem, alterações do paladar e tontura.

#### TRANSFORM-3 (NCT02422186)

O estudo TRANSFORM-3 (NCT02422186) foi um estudo clínico randomizado (ECR), duplo-cego controlado por placebo, que avaliou um subgrupo específico de

pacientes idosos com depressão e não respondedores ao tratamento padrão. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da escetamina spray nasal em doses flexíveis (28, 56 ou 84 mg) nos idosos com depressão resistente ao tratamento.

Os resultados preliminares mostraram que não houve diferença comparada ao tratamento padrão (diferença média entre os mínimos quadrados: -3,6; IC 95%: -7,2 a 0,07) (Quadro 2) (18).

### SUSTAIN 2 e 3

Os estudos SUSTAIN 2 e 3 são estudos de prevenção de recidiva que avaliaram o medicamento a longo prazo e encontram-se registrados por meio dos números NCT02497287 e NCT02782104, respectivamente. Ambos são estudos fase 3, abertos, de braço único, com o objetivo de avaliar a segurança da escetamina spray nasal em pacientes com depressão resistente ao tratamento.

Somente o estudo SUSTAIN-2 apresentou resultados, 90,1% dos apresentaram eventos adversos relacionados ao tratamento, na semana 56 (Quadro 2). Os eventos adversos mais comuns foram tonturas (32,9%), dissociação (27,6%), náusea (25,1%) e dor de cabeça (24,9%) (19) (Quadro 2).

O estudo SUSTAIN-3 que tinha como objetivo avaliar a segurança e tolerabilidade da escetamina spray nasal, até a elaboração do informe, estava com status "Ativo, não recrutando" e até a última atualização deste Informe, não havia resultados publicados.

### NCT03434041

O ECR NCT03434041 é um estudo duplo-cego que comparou a associação de escetamina intranasal + antidepressivo oral (duloxetina, escitalopram, sertralina ou venlafaxina) com o placebo intranasal + antidepressivo oral. Esse estudo foi iniciado em fevereiro de 2018 e tem como objetivo avaliar a alteração do escore da escala

MADRS na semana 4. O *status* consta como concluído, porém, até a última atualização deste Informe, não havia publicação dos resultados (Quadro 2).

Quadro 2. Descrição dos estudos com resultados publicados fase 3 avaliando a eficácia e segurança da escetamina spray nasal para depressão resistente ao tratamento.

Código de identificação (Nome do estudo)	Status do estudo	Data de início e última atualização do estudo	Tipo de estudo	Participantes	Comparador	Desfecho principal	Resultado
NCT02417064 (TRANSFORM-1)(20)	Concluído	Início: Abr-2015 Atualização: Mai-2020	ECR, duplo-cego, paralelo, multicêntrico	Critério TDM DSM-5 Não resposta de um a cinco antidepressivos (n=346)	Placebo + ADT	Alterações do escore de MADRS basal no dia 28	PLAC: -14,8 (DP: 15,07) ESQT:-16,4 (DP: 11,93)
NCT02418585 (TRANSFORM-2)(17)	Concluído	Início: Abr-2015 Atualização: Jun-2020	ECR, duplo-cego, paralelo, multicêntrico	Critério TDM DSM-5 Não resposta de um a cinco antidepressivos (n=227)	Placebo + ADT	Alterações do escore de MADRS basal no dia 28	PLAC: -21,4 (DP: 12,32) ESQT 56 mg: -19 (DP: 13,86) ESQT 84 mg: -18,8 (DP: 14,21)
NCT02422186 (TRANSFORM-3)(18)	Concluído	Início: Abr-2015 Atualização: Set-2021	ECR, duplo-cego, paralelo, multicêntrico	Critério TDM DSM-5 Não resposta de um a cinco antidepressivos (n=139)	Placebo + ADT	Alterações do escore de MADRS basal no dia 28	PLAC: -6,3 (DP: 8,86) ESQT:-10,0 (DP: 12,74)
NCT02782104 (SUSTAIN-3) (21)	Ativo, não recrutando	Início: Mai-2016 Atualização: Jan-2022	Não randomizado, aberto, multicêntrico	Critério TDM DSM-5 MADRS > 22 Não resposta a 2 ou mais antidepressivos (n=1.148)	NA	Frequência de eventos adversos	-
NCT02497287 (SUSTAIN-2)(19)	Concluído	Início: Jul-2015 Atualização: Mai-2020	Não randomizado, aberto, multicêntrico	Critério TDM DSM-5 MADRS > 22 Não resposta a 2 ou mais antidepressivos (n=802)	NA	Frequência de eventos adversos	90% com eventos adversos relacionados ao tratamento
NCT03434041(22)	Concluído	Início: Fev-2018 Atualização: Mai-2021	ECR, duplo-cego, paralelo, multicêntrico	Critério TDM DSM-5 Não resposta a antidepressivo anterior (n=252)	Placebo + ADT	Alterações do escore de MADRS basal no dia 28	-

ECR: ensaio clínico randomizado. TDM: transtorno depressivo maior. ADT: tratamento antidepressivo. MADRS: escala de avaliação de depressão de Montgomery-Asberg; PLAC: placebo. DP: desvio padrão. ESQT: escetamina. NA: não se aplica.



## Estudos concluídos

Dois estudos estão recrutando pacientes: o ECR NCT04338321, denominado ESCAPE-TRD, aberto, utilizando a quetiapina como comparador; e o NCT04476446, um estudo não randomizado sobre um programa de acesso expandido para avaliar pacientes com depressão resistente que não tinham outra opção ao tratamento (Quadro 3).

Também foi identificado o NCT03852160, iniciado em fevereiro de 2019, contudo, o estudo foi interrompido em novembro do mesmo ano, sob alegação de que um novo delineamento foi proposto para atender à estratégia da empresa (financiador do estudo).

Quadro 3. Descrição dos estudos em andamento fase 3 avaliando a eficácia e segurança da escetamina spray nasal para depressão resistente ao tratamento.

Código de identificação (Nome do estudo)	Status do estudo	Data de início e última atualização do estudo	Tipo de estudo	Participantes	Comparador	Desfecho principal	Previsão de conclusão
NCT04338321 (ESCAPE-TRD) (23)	Ativo, não recrutando	Início: Abr-2020 Atualização: Jan-2022	ECR, aberto, paralelo, multicêntrico	Critério TDM DSM-5 Não resposta a ISRS/ ISRSN (n=622)	Quetiapina	Alterações do escore de MADRS basal no dia 56	Agosto, 2022
NCT04476446 (24)	Recrutando	Início: Jul-2020 Atualização: Jan-2022	Não randomizado, aberto	Critério TDM DSM-5 Não resposta de dois ou mais antidepressivos (n=37)	NA	Frequência de eventos adversos	Junho, 2022

ECR: ensaio clínico randomizado. TDM: transtorno depressivo maior. ISRS: Inibidor seletivo contínuo da receptação de serotonina. ISRSN: inibidor da receptação da serotonina-norepinefrina. MADRS: escala de avaliação de depressão de Montgomery-Asberg; NA: não se aplica.

## Pacientes com ideação suicida

Os ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, ASPIRE I (NCT03039192) e ASPIRE II (NCT03097133) tiveram como objetivo comparar a escetamina associada ao tratamento padrão com o placebo, na redução rápida dos sintomas do TDM. Os estudos tinham as mesmas características e avaliaram adultos com TDM moderada a grave (MADRS > 28) com ideação suicida ativa (Quadro 4).

#### ASPIRE I (NCT03039192)

O estudo incluiu 226 adultos com TDM com base nos critérios do DSM-5 (20). Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para escetamina 84 mg ou spray nasal de placebo (114 para escetamina + tratamento padrão e 112 para placebo + tratamento padrão), administrados duas vezes por semana durante 4 semanas, cada um associado com tratamento padrão abrangente, definido como hospitalização psiquiátrica inicial e terapia com antidepressivos orais recém-iniciada ou otimizada.

Em 24 horas houve uma melhora na pontuação total de MADRS com escetamina + tratamento padrão comparado ao grupo placebo + tratamento padrão (diferença média entre os mínimos quadrados [erro padrão]: -3,9 [1,39]; IC 95%: -6,60, -1,11; P valor = 0,006), porém com pequena diferença absoluta.

Também houve diferenças entre os grupos para os desfechos secundários, bem como nas faixas de tempo anteriores (4 horas) e posteriores durante o tratamento duplo-cego de 4 semanas. Os eventos adversos mais comuns entre os pacientes tratados com escetamina foram tontura, dissociação, dor de cabeça, náusea e sonolência (25).

#### ASPIRE II (NCT03097133)

O estudo incluiu 230 pacientes adultos com TDM e ideação suicida ativa e randomizou 115 pacientes para receber escetamina 84 mg ou spray nasal de placebo administrados 2 vezes por semana e associados com cuidado padrão abrangente (hospitalização  $\geq$  5 dias e antidepressivos orais recém-iniciados ou otimizados) durante 4 semanas (Quadro 4).

O estudo observou uma melhora na pontuação total de MADRS nos pacientes que receberam escetamina comparado ao grupo placebo, cada um com tratamento padrão associado. Em 24 horas a diferença média entre os mínimos quadrados [erro padrão] foi de -3,8 ([1,39]; IC 95%: -6,56 a -1,09; P valor = 0,006), porém com

pequena redução dos valores absolutos -12,4 vs -15,7 (26) (Quadro 4).

Quadro 4. Características dos estudos fase 3, concluídos, que avaliaram a eficácia e segurança da escetamina spray nasal em pacientes com ideação suicida.

Código de identificação (Nome do estudo)	Status do estudo	Data de início e última atualização do estudo	Tipo de estudo	Participantes	Comparador	Desfecho principal	Resultado
NCT03039192 (ASPIRE I) (13)	Concluído	Início: Fev-2017 Atualização: Out-2020	ECR, duplo-cego, paralelo, multicêntrico	Critério TDM DSM-5 Ideação suicida e escore MADRS > 28 no dia 1 (n=226)	Placebo + ADT	Alterações do escore de MADRS basal após 24 horas	PLAC: -12,8 (DP:10,73) ESQT: -16,4 (DP:11,93)
NCT03097133 (ASPIRE II) (14)	Concluído	Início: Mar-2017 Atualização: Ago-2021	ECR, duplo-cego, paralelo, multicêntrico	Critério TDM DSM-5 Ideação suicida e escore MADRS > 28 no dia 1 (n=230)	Placebo	Alterações do escore de MADRS basal após 24 horas	PLAC: -12,4 (DP:10,43) ESQT: -15,7 (DP:11,56)

ECR: ensaio clínico randomizado. TDM: transtorno depressivo maior. ADT: tratamento antidepressivo. MADRS: escala de avaliação de depressão de Montgomery-Asberg. PLAC: placebo. DP: desvio padrão. ESQT: escetamina.

## BREXPIPRAZOL

O brexpiprazol é um modulador da atividade da serotonina-dopamina, que atua como um agonista parcial nos receptores de serotonina 5HT<sub>1A</sub> e dopamina D<sub>2</sub> e como um antagonista nos receptores de serotonina 5HT<sub>2A</sub> e noradrenalina alfa-1B e alfa-2C (27).

A associação de antipsicóticos no geral como terapia adjuvante já foi mencionada como um possível tratamento para depressão maior em algumas diretrizes clínicas (12). Embora o mecanismo de ação do brexpiprazol no tratamento de transtornos psiquiátricos seja desconhecido, acredita-se que a farmacodinâmica seja mediada por uma combinação de alta afinidade de ligação e atividades funcionais em múltiplos receptores monoaminérgicos (27).

O brexpiprazol é indicado como uma terapia adjuvante aos antidepressivos para o tratamento do TDM, possui registro na FDA e foi aprovado pela Anvisa em abril de 2020, nas apresentações de comprimido revestido 0,5 mg, 1 mg, 2 mg e 3 mg (28).

## Tratamento adjuvante

A eficácia do brexpiprazol no tratamento adjuvante do TDM foi demonstrada em cinco estudos de fase 3: PYXIS (NCT01360645), POLARIS (NCT01360632), SIRIUS (NCT02196506), DELPHINUS (NCT01727726) e ORION (NCT01360866) localizados no *ClinicalTrials.gov*. Esses estudos serão descritos a seguir (Quadro 5).

Também foram encontrados outros 12 estudos fase 3 no *ClinicalTrials.gov* que avaliaram a eficácia e segurança do brexpiprazol. Destes, sete não apresentam resultados publicados (NCT01837797, NCT02012218, NCT01942785, NCT02013609, NCT02013531, NCT01944969, NCT01838681). O estudo NCT02400346 era para outra população, que não a deste informe, assim como o NCT01942733, que avaliou os efeitos do brexpiprazol nos padrões do sono de pacientes deprimidos.

### PYXIS (NCT01360645)

Em julho de 2011, um estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, fase 3, denominado PYXIS (NCT01360645) foi iniciado para avaliar o brexpiprazol como terapia adjuvante aos tratamentos antidepressivos em pacientes com TDM (conforme definido pelos critérios do DSM-5 e que demonstraram resposta inadequada aos antidepressivos) (29).

O desfecho primário foi a mudança na pontuação MADRS para semana 6. O ensaio incluiu 379 pacientes randomizados para tratamento antidepressivo + brexpiprazol 2 mg/dia (n = 188) e para antidepressivo + placebo (n = 191).

O estudo foi concluído em junho de 2013 e mostrou que o brexpiprazol reduziu a pontuação total média de MADRS comparado ao placebo na semana 6 (diferença

média entre os mínimos quadrados:  $-8,36$  vs  $-5,15$ ; diferença média entre os mínimos quadrados:  $-3,21$ ; IC 95%:  $-4,87$ ,  $-1,54$ ; P valor =  $0,0002$ ). O brexpiprazol apresentou melhora da funcionalidade de acordo com a pontuação média na SDS, quando comparado ao placebo (P =  $0,0349$ ), e foi relatado melhoria na vida social, familiar e no trabalho/escola. Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns foram ganho de peso e acatisia (síndrome psicomotora caracterizada por agitação e impossibilidade de permanecer parado) (29).

#### POLARIS (NCT01360632)

Em julho de 2011, um estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, fase 3, denominado POLARIS (NCT01360632) foi iniciado em pacientes com TDM na América do Norte e na Europa para avaliar a segurança e eficácia do brexpiprazol como terapia adjuvante em pacientes com resposta inadequada aos antidepressivos (30).

O desfecho primário foi a mudança na pontuação MADRS para a semana 6. O estudo incluiu 677 participantes randomizados para brexpiprazol 1 mg (n = 226), brexpiprazol 3 mg (n = 230) ou placebo (n = 221).

A terapia adjuvante com brexpiprazol 3 mg melhorou os sintomas depressivos, medidos por MADRS na semana 6, em comparação ao placebo ( $-8,29$  vs  $-6,33$ ; P =  $0,0079$ ). Os resultados de eficácia para o grupo que recebeu brexpiprazol 1 mg tenderam a ser intermediários e o resultado não favoreceu o tratamento com a dose de 1 mg ( $-7,64$  vs  $-6,33$ ; P =  $0,0737$ ) (Quadro 5).

A pontuação média total do SDS foi melhor com brexpiprazol 3 mg e 1 mg comparado ao placebo. Os itens individuais do SDS de vida social e familiar também foram positivos com brexpiprazol, exceto trabalho/escola. Os eventos adversos mais frequentes foram acatisia, dor de cabeça, e aumento de peso (30).

## SIRIUS (NCT02196506)

O estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, paralelo, multicêntrico, fase 3, denominado SIRIUS (NCT02196506) foi realizado para avaliar a tolerabilidade, segurança e eficácia do brexpiprazol como terapia adjuvante em pacientes com TDM e resposta inadequada aos antidepressivos, nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa (31).

O estudo teve início em 9 de julho de 2014 com pacientes com diagnóstico de TDM e um episódio depressivo maior não psicótico atual maior de 8 semanas de duração, conforme definido pelo DSM-4. Foi concluído em 20 de maio de 2016 com 394 pacientes randomizados para receber brexpiprazol (2 mg/dia) ou placebo em combinação com a terapia antidepressiva.

Pacientes com resposta inadequada ao tratamento com antidepressivo continuaram a receber o mesmo antidepressivo e foram randomizados para brexpiprazol adjuvante 2 mg/dia (n = 192) ou placebo adjuvante (n = 202). Dos pacientes randomizados, 177 que receberam antidepressivo + brexpiprazol e 196 que receberam antidepressivo + placebo completaram a fase de tratamento randomizado. As razões mais comuns para a descontinuação foram a retirada do consentimento e os eventos adversos (Quadro 5).

A mudança média na pontuação total de MADRS (desfecho primário) foi maior no grupo brexpiprazol quando comparado com o placebo (diferença média entre os mínimos quadrados: -1,30; IC 95%: -3,97 a -0,62; P valor = 0,0074) (Quadro 5).

Os eventos adversos mais frequentes relacionados ao tratamento antidepressivo + brexpiprazol foram acatisia, inquietação, infecção do trato respiratório superior e aumento de peso. A maioria dos eventos adversos foram de gravidade leve ou moderada (26) (Quadro 5).

#### DELPHINUS (NCT01727726)

Em dezembro de 2012, o estudo clínico DELPHINUS, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, fase 3 foi iniciado nos EUA, Canadá e Europa em pacientes com TDM para avaliar a segurança, eficácia e tolerabilidade do brexpiprazol em dose flexível como terapia adjuvante (32).

O estudo teve início em 4 de dezembro de 2012 e foi concluído em 10 de novembro de 2016. Um total de 2.182 pacientes entraram na fase de tratamento prospectivo, dos quais 277 descontinuaram antes do final da fase; 1.394 responderam ao tratamento antidepressivo + placebo em algum ponto da fase de tratamento prospectivo e foram, portanto, excluídos da randomização; e 503 tiveram uma resposta inadequada ao tratamento antidepressivo + placebo e foram, portanto, randomizados.

A fase de tratamento randomizado foi concluída por 171 (86,8%) pacientes recebendo tratamento antidepressivo + brexpiprazol, 186 (90,3%) pacientes recebendo tratamento antidepressivo + placebo e 86 (86,0%) pacientes recebendo tratamento antidepressivo + quetiapina de liberação prolongada.

O brexpiprazol como tratamento adjuvante 2-3 mg/dia apresentou diminuição dos sintomas de depressão na pontuação total de MADRS em comparação com o placebo (diferença média entre os mínimos quadrados: -1,48; IC 95%: -2,56 a -0,39; P valor = 0,0078).

Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes foram sonolência, cefaleia e acatisia (32).

#### ORION (NCT01360866)

Em outubro de 2011, o estudo ORION, aberto, de longo prazo, com um único grupo, não randomizado, de fase 3 foi iniciado nos EUA, Canadá e Europa para avaliar a segurança e tolerabilidade do brexpiprazol como terapia adjuvante em pacientes

adultos com TDM (28).

Um total de 2.944 pacientes foram incluídos, dos quais 1.895 concluíram o estudo. Os motivos mais comuns para a descontinuação foram a retirada do consentimento e eventos adversos relacionados ao tratamento.

Os pacientes foram recrutados para este estudo de 52 semanas (alterado para 26 semanas) a partir de 3 estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (PYXIS, NCT01360645; POLARIS, NCT01360632 ou DELPHINUS, NCT01727726).

Todos os participantes receberam brexpiprazol 0,5 a 3 mg/dia (dose flexível) como adjuvante ao tratamento antidepressivo atual. O desfecho primário foi a frequência e gravidade dos eventos adversos relacionados ao tratamento.

O percentual de pacientes que tiveram pelo menos um evento adverso relacionado ao tratamento durante o tratamento com antidepressivo associado a brexpiprazol foi de 72,3%. Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais incidentes foram: aumento de peso, sonolência, dor de cabeça, acatisia, aumento do apetite, insônia, fadiga, infecção viral do trato respiratório superior e ansiedade (33).



Quadro 5. Descrição dos estudos fase 3 avaliando a eficácia, segurança e tolerância do brexpiprazol.

Código de identificação (Nome do estudo)	Status do estudo	Data de início e última atualização do estudo	Tipo de estudo	Participantes	Comparador	Desfecho principal	Resultado
NCT01360645 (PYXIS)(29)	Concluído	Início: Mai-2011 Atualização: Nov-2015	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Critério TDM DSM-4 e episódio depressivo atual $\geq$ 8 semanas (n=826)	Placebo + ADT	Alterações do escore basal de MADRS até a semana 6	PLAC: -5,15 (EP: 0,63) BREX 2 mg -8,36 (EP: 0,64)
NCT01360632 (POLARIS)(30)	Concluído	Início: Mai-2011 Atualização: Jan-2016	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Critério TDM DSM-4 e episódio depressivo atual (n=1.539)	Placebo + ADT	Alterações do escore basal de MADRS até a semana 6	PLAC: -6,33 (EP: 0,53) BREX 3 mg: -8,29 (EP: 0,53)
NCT02196506 (SIRIUS)(31)	Concluído	Início: Jul-2014 Atualização: Ago-2018	ECR, duplo-cego, paralelo, multicêntrico	Critério TDM DSM-4 com ou sem angústia ansiosa e episódio depressivo maior não psicótico atual de $\geq$ 8 semanas (n=837)	Placebo + ADT	Alterações do escore basal de MADRS até a semana 6	PLAC: -8,07 (EP: 0,61) BREX 2 mg: -10,4 (EP: 0,63)
NCT01727726 (DELPHINUS)(32)	Concluído	Início: Nov-2012 Atualização: Jun-2018	ECR, duplo-cego, paralelo, multicêntrico	Critério TDM DSM-4 em episódio depressivo maior atual (n=2.182)	Placebo + ADT	Alterações do escore basal de MADRS até a semana 6	PLAC: -4,57 (EP: 0,41) BREX 2mg: -6,04 (EP: 0,43)
NCT01360866 (ORION)(33)	Concluído	Início: Mai-2011 Atualização: Set-2018	Não randomizado, aberto, multicêntrico	Critério TDM DSM-4 que completaram um dos ensaios duplo-cegos de TDM com brexpiprazol fase 3 (n=2.944)	NA	Frequência e gravidade dos EART	72,3% dos pacientes em tratamento com ADT + brexpiprazol tiveram um EART

ECR: ensaio clínico randomizado. TDM: transtorno depressivo maior. ADT: tratamento antidepressivo. MADRS: escala de avaliação de depressão de Montgomery-Asberg. PLAC: placebo. BREX: brexpiprazol. EP: erro padrão. NA: não se aplica. EART: eventos adversos relacionados ao tratamento.

## 5. MEDICAMENTOS EM FASE DE PESQUISA CLÍNICA

### RAPASTINEL

O rapastinel (GLYX-13) é um anticorpo monoclonal com apresentação para administração endovenosa, que atua como agonista parcial funcional do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) com ação no sistema glutamatérgico (34).

Dados de estudos pré-clínicos sugerem que o rapastinel possa melhorar as correntes pós-sinápticas excitatórias no receptor de NMDA no hipocampo e no córtex pré-frontal medial e, assim, produzir ação antidepressiva rápida, semelhante à cetamina (15,30). Esse medicamento tem sido estudado para uso em monoterapia ou como adjuvante no tratamento de depressão maior (36,37).

A classe dos antagonistas do receptor de NMDA foi considerada por muitos anos um tratamento promissor e inovador para depressão maior devido ao seu rápido efeito antidepressivo (30). Por exemplo, o rapastinel recebeu designação para avaliação prioritária tanto na FDA quanto na EMA (*FastTrack* pela FDA em 2016, designação *Breakthrough Therapy* em 2017 para o tratamento adjuvante de TDM; e, em 2017, a EMA emitiu a designação PRIME) (36). Entretanto, até a última atualização deste documento, o medicamento ainda não havia sido aprovado pela Anvisa, FDA ou EMA.

Até a última atualização deste Informe, havia um estudo publicado, o qual incluiu os protocolos NCT01014650 e NCT01234558, trata-se do ensaio clínico randomizado duplo-cego, fase 2, que comparou GLYXZ-13 (1, 5, 10, ou 30 mg/kg) ao placebo em 116 pacientes, e mostrou redução da escala HAM-D-17 em 2 horas, com manutenção do efeito após 7 dias (31). Contudo, esses resultados não foram confirmados nos 10 estudos fase 3 descritos a seguir: 6 para tratamento adjuvante [NCT02932943 (RAP-MD-01), NCT02943564 (RAP-MD-02), NCT02943577(RAP-MD-03), NCT02951988, NCT03002077, NCT03668600] e 4 para TDM em

monoterapia [NCT03560518, NCT03614156, NCT03675776, NCT03855865]. Apesar dos resultados estarem disponíveis no *ClinicalTrials*, não foram encontradas publicações de artigos para esse estudo.

## Tratamento adjuvante

### RAP-MD-01 (NCT02932943)

Em outubro de 2016, o estudo RAP-MD-01, ensaio clínico randomizado, fase 3, paralelo, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo foi iniciado nos EUA para avaliar a eficácia, segurança do rapastinel (450 mg) como tratamento adjuvante em pacientes com TDM.

Pretendiam-se incluir 700 pacientes com diagnóstico de TDM há no mínimo 8 semanas, de acordo com o critério DSM-5, com resposta parcial (< 50% de melhora) ao tratamento contínuo com um antidepressivo, de acordo com o protocolo (Quadro 6). Em outubro de 2019, o estudo foi concluído com 457 pacientes, com idade média de 45,3 anos [Desvio padrão: 12,43].

Os resultados mostraram que para o desfecho primário de alteração basal no score total de MADRS, o grupo placebo (n=226) apresentou uma redução de 5 pontos [Erro padrão: 0,54], semelhante àqueles que receberam rapastinel 450 mg (n=231), com redução de 4,7 pontos [Erro padrão: 0,54] (p=0,65) (Quadro 6), sendo a diferença média nos quadrados estimada em 0,3 (IC95% -1,07 a 1,72), P valor=0,65. Além disso, o desfecho secundário de redução comparado ao basal do score de MADRS no dia 21 também foi semelhante entre os grupos (P valor=0,81) (40).

### RAP-MD-02 (NCT02943564)

O estudo RAP-MD-02 (NCT02943564) é um ensaio clínico randomizado, fase 3, paralelo, duplo-cego ou triplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo que foi iniciado em 2013. Os pacientes eram elegíveis se tivessem diagnóstico de TDM e

resposta parcial ao antidepressivo em uso (Quadro 6).

Os resultados preliminares mostraram que não houve diferença na alteração basal no escore total de MADRS (medido após 3 semanas): 0,1 (IC 95% -1,50; 1,73), P valor=0,88 (Quadro 6) (41). O desfecho secundário que avaliou o escore MADRS após 8 dias, também não foi diferente entre os grupos.

RAP-MD-03 (NCT02943577)

O estudo RAP-MD-02 (NCT02943564), iniciado em 2016 é um ensaio clínico randomizado, fase 3, paralelo, quadruplo-cego, multicêntrico, que recrutou 429 pacientes para avaliar o uso de raspatinel 450mg endovenoso/semanal, comparado ao placebo.

O desfecho primário foi diferença comparada ao basal no escore de MADRS após 3 semanas, a média dos quadrados foi de -1,0 (IC 95% -2,70 a 0,68), P valor=0,24 (Quadro 6). O desfecho secundário que avaliou o escore MADRS após 8 dias, também não foi diferente entre os grupos (P valor=0,55) nesses achados preliminares (42).

NCT02951988

O ensaio clínico identificado por meio do protocolo NCT02951988, avaliou 1304 pacientes com TDM que tinham resposta parcial ao tratamento em curso antes do início do estudo. O ECR paralelo, triplo-cego, comparou raspatinel 450mg semanal, raspatinel 450mg a cada 2 semanas com o placebo (Quadro 6).

Para o desfecho primário de tempo para a primeira recaída (medido em dias) não houve diferença significativa entre os grupos, 336 dias (IC 95% 157 ou NA) no grupo que recebeu rapastinel 450 mg semanal vs 232 dias (IC 95% 167 ou NA) no grupo que recebeu o placebo (p=0,46) (43) (Quadro 6).

O outro desfecho primário avaliou o número de participantes com ideias suicidas ou comportamentos suicidas baseados na escala de classificação de gravidade com base na escala de 5 pontos, Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Nesse caso, em 104 semanas, 23 de 200 (11,5%) no grupo usando raspatinel semanalmente apresentou ideação suicida, comparado a 17 de 200 (8,4%) no grupo placebo (43).

NCT03002077 e NCT03668600

Por fim, dois estudos de braço único, NCT03002077 e NCT03668600, avaliaram a segurança a longo prazo. O NCT03002077 avaliou o número de pacientes que apresentaram o evento adverso em 617 participantes em uso de rapastinel 450mg/semanal ou 2x semana. Como desfecho secundário foi avaliado as alterações nas escalas *Brief Psychiatric Rating Scale Positive Symptoms (BPRS+)* e *Clinician Administered Dissociative States (CADSS)* (Quadro 6) (44).

O estudo NCT03668660 incluiu 230 pacientes que haviam participado anteriormente de outros estudos clínicos, o desfecho medido foi contagem de pacientes apresentando um ou mais eventos adversos até 45 semanas (45). O título desse estudo sugere que seriam incluídos pacientes em monoterapia e tratamento adjuvante, porém a população não estava claramente descrita nos critérios de inclusão.

Quadro 6. Descrição dos estudos fase 3 avaliando a eficácia e segurança do rapastinel no tratamento adjuvante do TDM.

Código de identificação (Nome do estudo)	Status do estudo	Data de início e última atualização do estudo	Tipo de estudo	Participantes	Comparador	Desfecho principal	Resultado
NCT02932943 (RAP-MD-01)(40)	Concluído	Início: Out-2016 Atualização: Out-2019	ECR, paralelo, quadruplo-cego	Critério TDM DSM-5 Episódio TDM ≥ 8 semanas. Resposta parcial ao tratamento em curso. (n=465)	Placebo	Alterações do escore de MADRS basal após 3 semanas	PLAC: -5 (EP:0,54)  RASP 450 mg (EV semanal): -4,7 (EP: 0,54)
NCT02943564 (RAP-MD-02)(41)	Concluído	Início: Out-2016 Atualização: Dez-2019	ECR, paralelo, quadruplo-cego	Critério TDM DSM-5 Episódio TDM ≥ 8 semanas. Resposta parcial ao tratamento em curso (n=658)	Placebo	Alterações do escore de MADRS basal após 3 semanas	PLAC: -4,9 (EP:0,59)  RASP 450 mg (EV semanal): -4,8 (EP: 0,60)  RASP 450 mg (EV semanal): -5.4 (EP: 0,60)
NCT02943577 (RAP-MD-03)(42)	Concluído	Início: Out-2016 Atualização: Nov-2019	ECR, paralelo, quadruplo-cego	Critério TDM DSM-5 Episódio TDM ≥ 8 semanas. Resposta parcial ao tratamento em curso (n=429)	Placebo	Alterações do escore de MADRS basal após 3 semanas	PLAC: -4,1 (EP:0,64)  RASP 450 mg (EV semanal): -5,1 (EP: 0,66)
NCT02951988(43)	Concluído	Início: Nov-2016 Atualização: Mar-2020	ECR, paralelo, triplo-cego	Critério TDM DSM-5 Episódio TDM ≥ 8 semanas. Resposta parcial ao tratamento em curso (n=1304)	Placebo	Tempo para a primeira recaída durante as primeiras 52 semanas (dias)	PLAC: 232 (IC 95% 167 ou NA)  RASP 450 mg (EV a cada 2 semanas): 225 dias (IC 95% 127 a 323)  RASP 450 mg (EV semanal): 336 (IC 95% 157 ou NA)
NCT03002077(44)	Concluído	Início: Nov-2016 Atualização: Jun-2020	Não comparado, aberto	Critério TDM DSM-5 Episódio TDM ≥ 8 semanas. Resposta parcial ao tratamento em curso (n=617)	NA	Número de pacientes com EA relacionado ao tratamento	RASP 450 mg (EV semanal): 417 de 617
NCT03668600 (46)	Terminado "Decisão comercial"	Início: Set-2018 Atualização: Jul-2020	Não comparado, aberto	Acompanhamento no estudo principal (não identificado) (n=230)	NA	Número de pacientes com EA relacionado ao tratamento	RASP 450 mg (EV semanal): 100 de 230

ECR: ensaio clínico randomizado. EP: erro padrão. EV: endovenoso. MADRS: escala de avaliação de depressão de Montgomery-Asberg. NA: não se aplica. PLAC: placebo. RASP: rapastinel. TDM: transtorno depressivo maior.

## Tratamento em monoterapia

### NCT03560518

Em junho de 2018, um ECR, de fase 3, paralelo, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo (NCT03560518) foi iniciado nos EUA para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do rapastinel como monoterapia (450 e 900 mg) por administração endovenosa, em pacientes com TDM (Quadro 7).

Estimavam-se recrutar 629 pacientes com diagnóstico de TDM há no mínimo 8 semanas, de acordo com o critério DSM-5, virgem de tratamento ou com resposta inadequada de um a três antidepressivos.

Esperava-se que o estudo estivesse concluído em fevereiro de 2020, entretanto, em julho de 2019, ele foi encerrado por razões comerciais (Quadro 7).

Os resultados publicados não mostraram diferença em relação ao desfecho primário de alteração basal no escore de MADRS na semana 6 (placebo: -13,8 [Desvio Padrão: 11,93]; rapastinel 450 mg: -13,2 [Desvio padrão: 11,62]; rapastinel 900 mg: -11,3 [Desvio padrão: 11,36]) e secundário de redução do mesmo escore no dia 1 (47).

### Estudos interrompidos ou suspenso

Os ECR NCT03614156 e NCT0367577 foram iniciados em agosto e em outubro de 2018, respectivamente. Ambos fase 3, controlados por placebo, testando a eficácia, segurança e tolerabilidade das doses de 225 ou 450 mg. Em julho de 2019 os dois ECR foram descontinuados pelo fabricante, devido a uma "decisão comercial", conforme conta no *ClinicalTrials* (Quadro 7) (42,48).

O NCT03855865 (49) foi registrado em junho de 2019 e foi suspenso por decisão comercial um mês depois. Nesse estudo, o objetivo era comparar o medicamento com placebo e vortioxetina (um outro antidepressivo) (Quadro 7).

Quadro 7. Descrição dos estudos fase 3 sobre rapastinel em monoterapia para o tratamento do TDM.

Código de identificação (Nome do estudo)	Status do estudo	Data de início e última atualização do estudo	Tipo de estudo	Participantes	Comparador	Desfecho principal	Resultado
NCT03560518 (47)	Terminado "Decisão comercial"	Início: Jun-2018 Atualização: Set-2020	ECR, paralelo, duplo-cego	Critério TDM DSM-5 Episódio TDM ≥ 8 semanas. Virgem de tratamento ou com resposta inadequada a 1-3 antidepressivos (n=439)	Placebo	Alterações do escore de MADRS basal após 6 semanas	PLAC: -13,8 (DP:11,93)  RASP 450 mg (EV semanal): -13,2 (EP: 11,62)  RASP 900 mg (EV semanal): -11,3 (EP: 11,36)
NCT03614156 (50)	Terminado "Decisão comercial"	Início: Ago-2018 Atualização: Out-2020	ECR, paralelo, duplo-cego	Pacientes completaram RAP-MD-30, RAP-MD-31, or RAP-MD-32 (n=363)	Placebo	Tempo para a primeira recaída durante as primeiras 52 semanas (dias)	PLAC: Não houve eventos suficientes  RASP 450 mg ou 250mg > 203 (IC 95% 177 ou NA)
NCT03675776 (51)	Terminado "Decisão comercial"	Início: Set-2018 Atualização: Jul-2020	ECR, paralelo, duplo-cego	Critério TDM DSM-5 Episódio TDM ≥ 8 semanas. Virgem de tratamento ou com resposta inadequada a 1-3 antidepressivos. (n=50)	Placebo	Alterações do escore de MADRS basal após 6 semanas	PLAC: -11,3 (DP:9,06)  RASP 225 mg (EV semanal): -21,3 (DP: 10,31)  RASP 450 mg (EV semanal): -12,9 (DP: 11,36)
NCT03855865 (52)	Suspenso "Decisão comercial"	Início: Fev-2019 Atualização: Jul-2019	ECR, paralelo, duplo-cego	Critério TDM DSM-5 Episódio TDM ≥ 8 semanas. Virgem de tratamento ou com resposta inadequada a 1-3 antidepressivos (n=0)	Placebo	Alterações do escore de MADRS basal após 6 semanas	Não há (estudo interrompido)

ECR: ensaio clínico randomizado. DP: desvio padrão. EV: endovenoso. MADRS: escala de avaliação de depressão de Montgomery-Asberg. PLAC: placebo. RASP: rapastinel. TDM: transtorno depressivo maior.



## REL-1017

A d-metadona ou esmetadona (REL-1017) é um isômero óptico dextrogiro de metadona racêmica e antagonista do receptor de N-metil D-asparato (NMDA), atuando no sistema glutamatérgico como possível tratamento oral da depressão (32).

O medicamento recebeu designação *FastTrack* pela FDA em 2017 para o tratamento adjuvante de TDM. O medicamento ainda não se encontra aprovado pela Anvisa, FDA ou EMA e há estudos clínicos em andamento (33), sem publicações relacionadas disponíveis.

Os estudos fase 2, iniciados em 2017, avaliaram pacientes com diagnóstico de TDM de 8 a 36 semanas, por critério DSM-5, resistentes a tratamentos prévios em um ECR duplo-cego, controlado por placebo.

### NCT03051256

O ensaio clínico randomizado, fase 2, duplo cego, avaliou segurança, tolerabilidade e perfil farmacocinético em duas doses (25 mg e 50 mg) comparado a um braço placebo, no tratamento adjuvante em 62 pacientes.

Os resultados mostraram um bom perfil de segurança comparado ao placebo, sem eventos adversos graves ou eventos psicotomiméticos (semelhante ao estado psicótico). No grupo tratado com o REL-1017 50mg houve redução das ideias suicidas, além de melhoria do escore basal de MADRS no dia 7 em -15,9 (Desvio padrão: 2,4) *versus* placebo: -8,7 (Desvio padrão: 2,3) ( $p < 0,03$ ) (55).

### RELIANCE-I (NCT04688164)

O estudo fase 3, RELIANCE-I (NCT04688164) foi iniciado em dezembro de 2020 e atualmente está em fase de recrutamento (Quadro 8). É um ECR fase 3,

quadruplo-cego, paralelo, que compara REL-1017 como adjuvante no tratamento de TDM ao placebo.

O tamanho amostral previsto é de 400 participantes com idade entre 18 e 65 anos com diagnóstico de TDM de acordo com o critério DSM-5, com episódio depressivo em curso e tratamento estável em primeira linha. A previsão de conclusão do estudo que consta no *ClinicalTrials.gov* é junho de 2022 (Quadro 8).

Quadro 8. Descrição do estudo RELIANCE em andamento fase 3 avaliando a eficácia e segurança do REL-1017.

Código de identificação (Nome do estudo)	Status do estudo	Data de início e última atualização do estudo	Tipo de estudo	Participantes	Comparador	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos
NCT04688164 (56)	Recrutando	Início: Dez-2020 Atualização: Jul-2021	ECR, quadruplo-cego, multicêntrico	Critério TDM DSM-5. Escala MADRS $\geq 28$ ou escala HAM-D $\geq 20$	NA	Segurança e tolerabilidade	52 semanas

ECR: ensaio clínico randomizado. MADRS: escala de avaliação de depressão de Montgomery-Asberg. HAM-D: *Hamilton Depression Rating Scale*; TDM: transtorno depressivo maior. NA: não se aplica.

## SAGE-217

A zuranolona (SAGE-217) é uma formulação oral de um modulador alostático positivo do receptor GABA-A (53). Uma hipótese para o mecanismo de depressão sugere redução nos níveis de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) e alterações posteriores na neurotransmissão monoaminérgica, dado que há evidências de que níveis reduzidos de GABA foram observados no plasma, líquido cefalorraquidiano e tecidos cerebrais corticais de pacientes com depressão (57,58). Desta forma, este medicamento atua na modulação dos níveis deste neurotransmissor, produzindo uma atividade antidepressiva (57,58).

### NCT03000530

O ECR fase 2, quadruplo-cego, controlado por placebo incluiu 89 pacientes com TDM confirmado e escore superior a 22 na escala de Hamilton, caracterizando depressão moderada a grave.

Os pacientes foram randomizados para receber SAGE-217 30 mg ou placebo por 14 dias, conforme a tolerabilidade. O desfecho primário de alteração basal do escore da escala de Hamilton no 15º dia foi diferente entre os grupos, com redução de -17,7 (Erro padrão: 1,3) no grupo intervenção e -10,3 (Erro padrão: 1,3) no grupo controle (diferença média entre os mínimos quadrados: -7.0 points; Intervalo de confiança 95% -10.2 a -3.9; P valor < 0.0010).

Não foram relatados eventos adversos graves, sendo os mais comuns, no grupo SAGE-217, dor de cabeça, tontura, náusea e sonolência (34).

No *ClinicalTrials.gov*, havia seis ensaios clínicos em fase 3 para depressão maior, as características dos estudos estão descritas a seguir (Quadro 9).

#### Estudos concluídos

O ECR, quadruplo cego, controlado por placebo (NCT04442490), registrado em junho de 2020, incluiu pacientes com TDM que estavam usando a mesma dose de antidepressivos (no mínimo 60 dias antes do início do estudo) e avaliou a alteração do escore de Hamilton no dia 15 para 542 pacientes (Quadro 9).

O estudo NCT0367217, randomizado, quadruplo cego, paralelo e controlado por placebo, incluiu 581 pacientes com sintomas de depressão há no mínimo 4 semanas (sem descrição de critério definido no protocolo) e escore MADRS  $\geq$  32 e escore HAM-D  $\geq$  24, cujo objetivo foi avaliar, principalmente, a alteração comparada ao valor basal do escore desta última escala no 15º dia (Quadro 9).

Apesar de no *ClinicalTrials.gov* os estudos se encontrarem como "Concluído", não havia resultados postados no protocolo de registro ou artigos publicados.

#### Estudos em andamento

O estudo NCT03864614, iniciado em março de 2019, incluiu indivíduos com TDM e o objetivo foi avaliar a segurança e tolerabilidade (incidência e gravidade dos eventos adversos) em um ensaio aberto, não controlado (Quadro 9). O estudo está

previsto para terminar em fevereiro de 2020,

O NCT04476030, iniciou em julho de 2020, incluiu 424 pacientes com escore HAM-D  $\geq 24$ , elegíveis para usar os antidepressivos do protocolo. O desfecho primário será a alteração comparada ao valor basal do escore de Hamilton no 15º dia. O estudo está previsto para terminar em dezembro de 2021 (Quadro 9).

### Estudos interrompidos

Os estudos NCT04007367e NCT03771664 avaliavam a zuranolona para tratamento de insônia e TDM, com o objetivo de avaliar o tempo de recaída em pacientes tratados com SAGE-217 (Quadro 9), ambos estavam “Suspensos”, conforme consta no *ClinicalTrials.gov*, por uma decisão interna da empresa.

Quadro 9. Descrição dos estudos fase 3 registrados no *ClinicalTrials* para avaliação da eficácia e segurança do SAGE-217.

Código de identificação (Nome do estudo)	Status do estudo	Data de início e última atualização do estudo	Tipo de estudo	Participantes	Comparador	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos
NCT04476030 (59)	Concluído	Início: Jul-2020 Atualização: Jan-2022	ECR, paralelo, quadruplo-cego	Critério TDM SCID-5-CT por 4 semanas. Escore HAM-D $\geq 24$ Elegível para usar antidepressivos do protocolo (n=424)	Placebo	Alteração do escore de HAM-D no dia 15	15 dias
NCT04442490 (60)	Concluído	Início: Jun-2020 Atualização: Jan-2022	ECR, paralelo, quadruplo-cego	Critério TDM DSM-5. Escore HAM-D $\geq 24$ . Em tratamento com antidepressivos (há no mínimo 60 dias ou outros critérios) (n=543)	Placebo	Alteração do escore de HAM-D no dia 15	15 dias
NCT04007367 (61)	Suspensão	Início: Jul-2019 Atualização: Out-2021	ECR, sequencial, quadruplo-cego	Critério TDM SCID-5-CT. Com episódio de TDM em 5 anos. Sem utilização de outro tratamento para depressão	Placebo	Tempo de recaída	Até 275 dias

				(n=546)			
NCT03864614 (62)	Recrutando	Início: Mar-2019 Atualização: Dez-2021	ECR, aberto	Critério TDM SCID-5-CT. Escore MADRS ≥ 28 e Escore HAM-D ≥ 20 (n=1550)	NA	Segurança e tolerabilidade (incidência e gravidade dos eventos adversos)	52 semanas
NCT03672175 (63)	Concluído	Início: Set-2018 Atualização: Out-2020	ECR, paralelo, quadruplo-cego	Diagnóstico de TDM há mínimo 4 semanas. Escore MADRS ≥ 32 e Escore HAM-D ≥ 24 (n=581)	Placebo	Alteração do escore de HAM-D no dia 15	15 dias
NCT03771664 (64)	Suspenso	Início: Dez-2018 Atualização: Out-2021	ECR, paralelo, quadruplo-cego	Critério TDM SCID-5-CT por 4 semanas. Escore MADRS ≥ 28 e Escore HAM-D ≥ 20. Com diagnóstico de insônia (n=102)	Placebo	Eficiência do sono por polisonografia	14 dias

ECR: ensaio clínico randomizado. HAM-D: *Hamilton Depression Rating Scale*. MADRS: escala de avaliação de depressão de Montgomery-Asberg. SCID-5-CT: *Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition Clinical Trials Version*. TDM: transtorno depressivo maior.

## 6. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Atualmente existem diferentes tecnologias sendo estudadas para o tratamento de TDM, sendo que neste informe, foram descritas as tecnologias que estão em um horizonte mais próximo para aprovação por agências regulatórias ou foram aprovadas pela Anvisa recentemente. A escetamina spray nasal e brexpiprazol foram aprovados pela Anvisa em 2020, com o objetivo de avaliar a incorporação dessas tecnologias no mundo, uma busca foi realizada em novembro de 2021 nos websites das agências de ATS do Reino Unido, Canadá e Austrália, a seguir essas informações estão detalhadas (Quadro 10).

Quadro 10. Avaliação de incorporação das tecnologias com aprovação no FDA e/ou EMA pelas agências de ATS internacionais.

Medicamento	NICE (Reino Unido) (65,66)	CADTH (Canadá) (67)	PBAC (Austrália) (68)
Escetamina spray nasal	Recomendou não incorporação em Set-2020 para depressão resistente, porém há uma nova avaliação em andamento (40) Em avaliação: TDM graves em adultos em risco iminente de suicídio (41)	Recomendou não incorporação em Dez-2020 para depressão resistente	Avaliação não encontrada
Brexpiprazol	Avaliação não encontrada	Revisão apenas para esquizofrenia	Avaliação não encontrada

## 7. LIMITAÇÕES

Os estudos NCT04338321 avaliando escetamina spray em depressão resistente; NCT04476446 e NCT04688164 avaliando o REL-1017 e os estudos NCT03864614 e NCT04476030 sobre SAGE-217, estavam em andamento e ainda não apresentavam resultados. Os resultados dos estudos NCT02422186, NCT02932943, NCT02943564, NCT02943577, NCT02951988, NCT03002077, NCT03560518, NCT03614156, NCT03675776, NCT03855865, devem ser interpretados com cautela, pois até a última atualização deste Informe, não havia publicações em artigos, apenas na plataforma do ClinicalTrials.gov.

Dois estudos do SAGE-217 que se encontravam como concluídos no *ClinicalTrials.gov* não apresentaram ainda os resultados preliminares na página do *ClinicalTrials.gov* ou publicação científica. As conclusões acerca da efetividade e segurança das tecnologias identificadas ainda são prematuras.

As informações disponíveis para o medicamento rapastinel utilizaram os dados disponíveis no *ClinicalTrials.gov* e até a última atualização deste informe, não havia publicação dos estudos fase 3 em andamento.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TDM é um grave problema de saúde pública por afetar milhões de pessoas em todo o mundo. Apesar de haver muitos estudos em andamento para o tratamento dessa condição clínica, em geral os resultados dos estudos demonstraram que não há diferença significativa na eficácia dos medicamentos quando comparados ao placebo.

O rapastinel, que recebeu designação *Breakthrough Therapy* pela FDA em 2016, caracterizando-o como medicamento inovador para uma necessidade médica não atendida e que teria prioridade para avaliação na FDA, apresentou resultados promissores para estudo de fase 2, entretanto eles não foram confirmados nos ECR fase 3, duplo-cego, controlados por placebo, tanto em monoterapia como tratamento adjuvante para TDM.

O medicamento REL-1017 (ou d-metadona), também é um inibidor do receptor NMDA e recebeu designação *FastTrack* pela FDA em 2017 para o tratamento adjuvante de TDM. Apesar dos dados do estudo de fase 2 mostrarem resultados promissores, o estudo de fase 3 ainda está em andamento.

Também, esperam-se os dados das diversas pesquisas fase 3, realizadas em diferentes cenários (adjuvante ou monoterapia, por exemplo), e que avaliaram o medicamento SAGE-217, um modulador do receptor GABA que mostrou resultados positivos no estudo fase 2.

O brexipirazol foi aprovado pela Anvisa em 2020, indicado para o tratamento de depressão maior em adultos em associação a um antidepressivo, em caso de inefetividade da monoterapia com antidepressivo anterior. Os ensaios clínicos randomizados fase 3 avaliaram que o uso do medicamento reduziu o escore basal de MADRS na semana 6. O brexipirazol para tratamento de depressão não foi avaliado por nenhuma agência de ATS até o momento.

A escetamina spray nasal teve registro sanitário aprovado pela Anvisa em novembro de 2020 para pacientes com ideação suicida e de depressão resistente ao tratamento - a partir da avaliação da redução do escore basal de MADRS em 24h e após 28 dias. Mas esse medicamento não foi recomendado para incorporação pelas agências de ATS do Reino Unido e Canadá.

Os medicamentos em desenvolvimento para depressão incluem populações específicas e frequentemente são usados em associação a outros antidepressivos. O tratamento da depressão grave e não responsiva a tratamentos prévios ainda é uma necessidade médica não atendida, assim como tratamentos específicos para populações vulneráveis como idosos. Também é importante destacar que todos os resultados descritos neste documento são dados precoces e devem ser avaliados com cautela.

Dessa maneira, considerando os estudos de fase 3 citados neste documento, conclui-se que ainda são poucas as opções promissoras em estudo para um horizonte de curto a médio prazo.



## 9. REFERÊNCIAS

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2021 Jul 19];392(10159):1789–858. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618322797/fulltext>
2. Bonadiman CSC, Malta DC, Passos VM de A, Naghavi M, Melo APS. Depressive disorders in Brazil: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Population Health Metrics* 2020 18:1. 2020 Sep 30;18(1):1–13.
3. Meneguci, Joilson, et al. Prevalência de sintomatologia depressiva em idosos brasileiros: uma revisão sistemática com metanálise. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2020. 68: 221-230.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e442.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5) [Internet]. [cited 2021 Jul 14]. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
6. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2016 2:1 [Internet]. 2016 Sep 15 [cited 2021 Nov 11];2(1):1–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201665>
7. Park LT, Zarate CA, Jr. Depression in the Primary Care Setting. *The New England journal of medicine*. 2019;380(6):559.
8. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 14]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=depression&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=depression&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
9. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357–66.

10. Overview | Depression in adults: recognition and management | Guidance | NICE.
11. Gabriel FC, de Melo DO, Fráguas R, Leite-Santos NC, Mantovani da Silva RA, Ribeiro E. Pharmacological treatment of depression: A systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. PLoS ONE. 2020 Apr 1;15(4).
12. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts [Internet]. [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://www.apa.org/depression-guideline>
13. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 15]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=depression&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=depression&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
14. FARMACÊUTICA J-C. Spravato [Internet]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SPRAVATO>
15. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB. Ketamine and other NMDA antagonists: Early clinical trials and possible mechanisms in depression. American Journal of Psychiatry. 2015 Oct 1;172(10):950–66.
16. Fedgchin et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). International Journal of Neuropsychopharmacology [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Jul 19];22(10):616–30. Available from: <https://academic.oup.com/ijnp/article/22/10/616/5530582>
17. Popova et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. The American journal of psychiatry [Internet]. 2019 Jun 1 [Acesso em 2021 Jul 19];176(6):428–38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109201/>
18. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT02422186 [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02422186>
19. Wajs et al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). The Journal of clinical psychiatry. 2020 Jun 1;81(3).

20. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2019 Oct 1;22(10):616–30.
21. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT02782104 [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782104?term=NCT02782104&draw=2&rank=1>
22. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03434041 [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03434041?term=NCT03434041&draw=2&rank=1>
23. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT04338321. Available from: [www.clinicaltrials.gov/NCT04338321](http://www.clinicaltrials.gov/NCT04338321)
24. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT04476446. Available from: [www.clinicaltrials.gov/NCT04476446](http://www.clinicaltrials.gov/NCT04476446)
25. Fu et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *The Journal of clinical psychiatry*. 2020 Jun 1;81(3).
26. Ionescu et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2021 Jan 1;24(1):22–31.
27. Cortellis. Cortellis - Brexpiprazol. 2021.
28. Rexulti (Brexipiprazole). Bula. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos>.
29. Thase 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2015 Sep 1;76(9):1224–31.
30. Thase 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2015 Sep 1;76(9):1232–40.
31. Hobart 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2018 Jul 1;79(4).

32. Hobart M, Skuban A, Zhang P, Josiassen MK, Hefting N, Augustine C, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed brexpiprazole for the adjunctive treatment of major depressive disorder: a randomized, active-referenced, placebo-controlled study. <https://doi.org/101080/0300799520181430220>. 2018 Apr 3;34(4):633–42.
33. Hobart 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. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2019 May 1;39(3):203–9.
34. Kato and Duman. Rapastinel, a novel glutamatergic agent with ketamine-like antidepressant actions: Convergent mechanisms. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2020 Jan 1;188.
35. Banerjee P, Donello JE, Hare B, Duman RS. Rapastinel, an NMDAR positive modulator, produces distinct behavioral, sleep, and EEG profiles compared with ketamine. *Behavioural Brain Research*. 2020 Aug 5;391.
36. Garay RP, Zarate CA, Charpeaud T, Citrome L, Correll CU, Hameg A, et al. Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression. *Expert review of neurotherapeutics* [Internet]. 2017 Jun 3 [cited 2021 Nov 11];17(6):593. Available from: [/pmc/articles/PMC5418088/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378256/)
37. Witkin JM, Martin AE, Golani LK, Xu NZ, Smith JL. Rapid-acting antidepressants. *Advances in pharmacology* (San Diego, Calif) [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Nov 11];86:47–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378256/>
38. Sanches M, Quevedo J, Soares JC. New agents and perspectives in the pharmacological treatment of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2021 Mar 2;106.
39. Preskorn S, Macaluso M, Mehra V, Zammit G, Moskal JR, Burch RM. Randomized Proof of Concept Trial of GLYX-13, an N-Methyl-D-Aspartate Receptor Glycine Site Partial Agonist, in Major Depressive Disorder Nonresponsive to a Previous Antidepressant Agent. *Journal of Psychiatric Practice*. 2015 Dec 1;21(2):140–9.
40. ClinicalTrials. [ClinicalTrials.gov - NCT02932943](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02932943) [Internet]. Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
41. ClinicalTrials. [ClinicalTrials.gov - NCT02943564](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02943564) [Internet]. Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
42. ClinicalTrials. [ClinicalTrials.gov - NCT02943577](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02943577) [Internet]. Available from:

www.clinicaltrials.gov

43. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT02951988 [Internet]. Available from:  
www.clinicaltrials.gov

44. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03002077 [Internet]. Available from:  
www.clinicaltrials.gov

45. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03668600 [Internet]. Available from:  
www.clinicaltrials.gov

46. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03668600 [Internet]. Available from:  
www.clinicaltrials.gov

47. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03560518 [Internet]. Available from:  
www.clinicaltrials.gov

48. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03614156 [Internet]. Available from:  
www.clinicaltrials.gov

49. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03855865 [Internet]. Available from:  
www.clinicaltrials.gov

50. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03614156 [Internet]. Available from:  
www.clinicaltrials.gov

51. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03675776 [Internet]. Available from:  
www.clinicaltrials.gov

52. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03855865 [Internet]. Available from:  
www.clinicaltrials.gov

53. Hecking J, Davoudian PA, Wilkinson ST. Emerging Therapeutics Based on the Amino Acid Neurotransmitter System: An Update on the Pharmaceutical Pipeline for Mood Disorders: <https://doi.org/10.1177/24705470211020446>. 2021 Jun 2;5.

54. Cortellis. Cortellis - d-methadone. 2021.

55. ClinicalTrials. ClinicalTrials - NCT03051256 [Internet]. Available from:  
www.clinicaltrials.gov

56. ClinicalTrials. ClinicalTrials - NCT04688164 [Internet]. Available from:  
www.clinicaltrials.gov

57. Sage Therapeutics - Zuranolone data\_press release. Disponível em : Zuranolone data\_press release [Acesso em 10 nov 2021].

58. Gunduz-Bruce H, Silber C, Kaul I, Rothschild AJ, Riesenber R, Sankoh AJ, et al. Trial

- of SAGE-217 in Patients with Major Depressive Disorder. <https://doi.org/101056/NEJMoa1815981> [Internet]. 2019 Sep 4 [cited 2021 Jul 7];381(10):903–11.
59. ClinicalTrials. Clinical Trials.gov - NCT04476030 [Internet]. Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
60. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT04442490 [Internet]. Available from: [www.clinicaltrials.gov/NCT04442490](http://www.clinicaltrials.gov/NCT04442490)
61. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT04007367 [Internet]. Available from: [www.clinicaltrials.gov/NCT04007367](http://www.clinicaltrials.gov/NCT04007367)
62. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03864614 [Internet]. Available from: [www.clinicaltrials.gov/NCT03864614](http://www.clinicaltrials.gov/NCT03864614)
63. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03672175 [Internet]. Available from: [www.clinicaltrials.gov/NCT03672175](http://www.clinicaltrials.gov/NCT03672175)
64. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov - NCT03771664 [Internet]. Available from: [www.clinicaltrials.gov/NCT03771664](http://www.clinicaltrials.gov/NCT03771664)
65. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Esketamine for treating treatment-resistant depression. [Acesso em 2021 Nov 11]. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5418088/https://www.nice.org.uk/consultations/839/1/recommendations](https://www.nice.org.uk/consultations/839/1/recommendations).
66. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Esketamine for treating major depressive disorder in adults at imminent risk for suicide ID1604 . [Acesso em 2021 Nov 11]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10518>.
67. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). esketamine hydrochloride. [Acesso em 2021 Nov 11]. Disponível em: <https://cadth.ca/esketamine-hydrochloride>
68. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. [Acesso em 2021 Nov 11]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>

## ANEXO

Os quadros A e B detalham os motivos de exclusão/comentários das tecnologias excluídas (Figura 1), e os respectivos dados de aprovação no Brasil (Anvisa), Europa (EMA) e Estados Unidos (FDA).

Quadro A. Tecnologias excluídas na primeira busca (para estudos fase 3, concluídos a partir de 2016 e publicados).

Medicamento	Aprovação Anvisa	Aprovação FDA	Aprovação EMA	Comentários
Levomilnaciprana ER	Sim	Sim	Sim	Alteração de forma farmacêutica (liberação prolongada)
Cetamina	Não	Não	Não	<i>Off-label</i>
Ramelteona	Não	Não	Não	Tratamento de insônia em pacientes com depressão (sintoma específico)
Lumateperona	Não	Não	Não	Tratamento de depressão bipolar
Buprenorfina/ samidorfano (ALKS 5461)	Não	Não	Não	Resultados dos estudos Fase 3 no ClinicalTrials.gov (FORWARD) sugerem que não há diferença entre os grupos intervenção e placebo nos desfechos primários (NCT03188185, NCT02158533 e NCT02218008)  Não aprovado na FDA em Fev-2019  Fase 2 publicado sugeria benefício (1)
Cariprazina	Não	Não (aprovação apenas para depressão bipolar)	Não (aprovação apenas para depressão bipolar)	Resultados dos estudos Fase 2 e Fase 3 (NCT01715805) sem diferença entre o tratamento e placebo (2,3)
Pimavanserina	Não	Não (aprovação apenas para Alzheimer)	Não	Resultados inconclusivos no ClinicalTrials.gov dos estudo fase 3 (NCT04000009, NCT03999918, NCT03968159). Press-release no site do fabricante sugere que não há diferença entre os grupos (4) Fase 2 publicado sugeria benefício (5)

Quadro B. Tecnologias excluídas na segunda busca (estudos fase 3 e iniciados a partir de 2019).

Medicamento	Aprovação Anvisa	Aprovação FDA	Aprovação EMA	Comentários
Dextrometorfano bupropiona (AXS-05)	Não	Não	Não	Estudos fase 2 (NCT03595579 e NCT04634669) e fase 3 (NCT04039022, NCT02741791 e NCT04019704) no <i>ClinicalTrials.gov</i> sem resultados postados ou artigos publicados
Seltorexanto	Não	Não	Não	Tratamento de insônia em pacientes com depressão (sintoma específico)
NRX-101	Não	Não	Não	Tratamento de depressão bipolar
FK949E	Não	Não	Não	Tratamento de depressão bipolar

1. Fava M, Memisoglu A, Thase ME, Bodkin JA, Trivedi MH, Somer M de, et al. Opioid Modulation With Buprenorphine/Samidorphan as Adjunctive Treatment for Inadequate Response to Antidepressants: A Randomized Double-

- Blind Placebo-Controlled Trial. <https://doi.org/101176/appi.ajp201515070921>. 2016 Feb 12;173(5):499–508.
2. Earley WR, Guo H, Németh G, Harsányi J, Thase ME. Cariprazine Augmentation to Antidepressant Therapy in Major Depressive Disorder: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Psychopharmacology Bulletin*. 2018 Jun 20;48(4):62.
  3. Durgam S, Earley W, Guo H, Li D, Németh G, Laszlovszky I, et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Cariprazine in Inadequate Responders to Antidepressants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Adult Patients With Major Depressive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2016 Mar 23;77(3):0–0.
  4. Pharmaceuticals A. Pimavanserin\_Press release [Internet]. Disponível em: [https://ir.acadia-pharm.com/news-releases/news-release-details/acadia-pharmaceuticals-announces-top-line-results-phase-3-0?field\\_nir\\_news\\_date\\_value%5Bmin%5D=](https://ir.acadia-pharm.com/news-releases/news-release-details/acadia-pharmaceuticals-announces-top-line-results-phase-3-0?field_nir_news_date_value%5Bmin%5D=).
  5. Fava et al. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Adjunctive Pimavanserin in Patients With Major Depressive Disorder and an Inadequate Response to Therapy (CLARITY). *The Journal of clinical psychiatry*. 2019;80(6).