

Antipsicóticos atípicos na depressão refratária

Atypical antipsychotics in treatment refractory depression

Luciana Maria Sarin¹, José Alberto Del Porto¹

A depressão resistente continua sendo um grande desafio para a psiquiatria. A literatura atual demonstra que 30% a 40% dos pacientes deprimidos não respondem ao tratamento com antidepressivos, mesmo em uso de doses e duração adequadas^{1,2}, 60% a 70% não conseguem atingir remissão completa³, mais de 20% não se recuperam após dois tratamentos⁴ e 10% continuam deprimidos apesar de múltiplas intervenções⁵. Esses dados indicam a importância da busca de novas alternativas de tratamento, já que apenas pequeno número dos pacientes tratados atinge remissão.

Além disso, a remissão parcial de episódios depressivos está relacionada a um pior prognóstico. Os sintomas residuais estão associados a maior risco de recaída⁷, à presença de sintomas físicos⁶ e a prejuízo do funcionamento social⁴. Assim, a remissão deve ser a meta do tratamento, pois somente livre de sintomas o paciente conseguirá recuperar seu funcionamento pré-mórbido.

DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A identificação de características comuns aos pacientes que não respondem aos tratamentos com antidepressivos é dificultada pela multiplicidade de definições de resistência. Da mesma forma, não há definição adequada em relação à dose, à titulação e à duração do tratamento. A ausência de um modelo de estadiamento universalmente aceito que descreva adequadamente a falha ao tratamento e grau de resistência leva a inúmeras variações nas definições de depressão refratária, com consequente dificuldade no estabelecimento de uma proposta de algoritmo para essa condição. Berlim e Turecki⁸, em revisão recente sobre definições e critérios de depressão refratária, demonstraram a falta de consenso na literatura no que diz respeito à definição da síndrome depressiva e à responsividade ao tratamento.

Até hoje mais de 15 definições de depressão refratária já foram propostas⁵. A literatura tende a ver a resistência ao tratamento ocorrer ao longo de um *continuum*, isto é, desde a ausência de resposta a uma classe de antidepressivo até a falha de resposta a diferentes classes e a eletroconvulsoterapia. Nierenberg *et al.*⁹ propuseram um modelo no qual a depressão resistente seria um episódio de depressão maior que persiste apesar de qualquer tratamento com antidepressivos, em dose e tempo de duração adequados; nesse modelo o número de tratamentos malsucedidos é usado para medir o grau de resistência do quadro. A classificação de Thase e Rush² propõe um modelo hierárquico, com cinco estágios de resistência, que variam desde resistência a um único antidepressivo (estágio I) até resistência a diferentes classes de antidepressivos e a eletroconvulsoterapia bilateral (estágio V).

Recebido em
2/3/2009
Aprovado em
10/3/2009

¹ Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Escola Paulista de Medicina, Departamento de Psiquiatria, Programa de Doenças Afetivas (Prodaf), Centro de Estimulação Cerebral (CEC).

Endereço para correspondência: Luciana Maria Sarin
Rua Dr. Diogo de Faria, 1087, cj. 409 – 04037-003 – São Paulo, SP

A classificação do Massachusetts General Hospital (MGH) é um modelo mais quantitativo quando comparado ao método de Thase e Rush, em que o grau de resistência ao tratamento é obtido por meio de um escore dado ao número de falhas nos tratamentos, que devem ter duração mínima de seis semanas. Aqui não é considerada a superioridade de uma classe de antidepressivos em relação à outra e são incluídas estratégias de potencialização e combinação na avaliação do grau de resistência¹⁰.

Outra classificação recente, publicada por Fekadu *et al.*¹¹, o Maudsley Staging Method, propõe um modelo multidimensional de estadiamento da depressão resistente ao tratamento, baseado em três fatores: tratamento, severidade da doença (escore 1 a 5, desde depressão subsindrômica até depressão grave com sintomas psicóticos) e duração do episódio atual. O grau de resistência varia de resistência mínima (escore 3) até resistência severa (escore 15).

A falha na resposta ao tratamento é sem dúvida o elemento nuclear da depressão refratária. Entretanto, devem ser levados em conta também fatores que estão envolvidos no desenvolvimento da resistência ao tratamento, como duração e gravidade da doença, tipo de depressão, assim como o papel dos estressores psicossociais, para que seja possível melhor entendimento dessa condição complexa.

USO DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS COMO ESTRATÉGIA DE POTENCIALIZAÇÃO NA DEPRESSÃO REFROTÁRIA

Na tentativa de melhorar a eficácia dos antidepressivos, várias estratégias farmacológicas são comumente usadas, apesar das poucas evidências na literatura, tais como a substituição de antidepressivos ou a associação de dois antidepressivos. A potencialização é outra estratégia para aumentar a eficácia do tratamento, na qual se associa uma medicação que não seja um antidepressivo para intensificar o efeito do medicamento antidepressivo. Sua utilização se aplica às situações em que houve uma resposta parcial ao antidepressivo e tem como vantagens o início de ação mais rápido, a ausência de sintomas de descontinuação e a manutenção do efeito terapêutico da medicação inicial. As desvantagens residem na interação entre as drogas e na redução da aderência ao tratamento, em virtude da adição de mais um medicamento¹². Os agentes mais comumente usados na potencialização dos antidepressivos são o lítio e os hormônios tireoidianos, porém as crescentes evidências na literatura da eficácia dos antipsicóticos atípicos fazem com que essa classe seja cada vez mais considerada no tratamento da depressão refratária¹³.

MECANISMO DE AÇÃO

Os antipsicóticos típicos (haloperidol, por exemplo) exercem predominantemente um bloqueio do receptor dopaminérgico. Por outro lado, os antipsicóticos atípicos são relativamente fracos antagonistas D2. Os benefícios nos transtornos do humor devem estar relacionados aos seus efeitos nos receptores serotoninérgicos (5HT). Todos bloqueiam os receptores 5HT2A e 5HT2C. O bloqueio do receptor 5HT2A produz uma série de efeitos complexos que são relevantes em termos da ação antidepressiva. O bloqueio desses receptores tem ação nos sintomas residuais de depressão e ansiedade.

A olanzapina é um modesto antagonista D2 ($K_i = 11$ nmol/l) e exerce um bloqueio mais potente em 5HT2A ($K_i = 2,5$). Além disso, faz também uma inibição significativa em 5HT2C e 5HT3, assim como nos receptores de norepinefrina (NE) α_1 , receptores colinérgicos muscarínicos e receptores histaminérgicos-1. Esse perfil de bloqueio D2 relativamente fraco e um antagonismo mais potente em 5HT2A é a característica essencial dos atípicos. O bloqueio de ambos os receptores 5HT2A e 5HT6, ante o bloqueio D2 fraco, aumenta a liberação de dopamina e, além disso, tanto a liberação de norepinefrina como a de dopamina também são aumentadas pelo bloqueio de 5HT2C e ativação do receptor 5HT1A (como é observado no aripiprazol e na ziprasidona, que também são potentes agonistas parciais dos receptores 5HT1A). O aumento da liberação de norepinefrina e de dopamina no córtex frontal e no núcleo *accumbens* melhora a motivação e a atenção, sintomas comuns na depressão. O efeito dos antipsicóticos atípicos nas catecolaminas deve também contrabalançar a supressão que os ISRS exercem na atividade do *locus ceruleus* (principal fonte de norepinefrina) e na área tegumento-ventral (dopamina extraestriatal)¹⁴.

EFEITOS CLÍNICOS DOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS NA DEPRESSÃO REFROTÁRIA

O uso dos antipsicóticos atípicos em baixas doses aumenta de forma significativa a resposta aos antidepressivos nas depressões resistentes, não apenas nas depressões bipolares ou naquelas com características psicóticas. Cada um desses agentes foi estudado e apresentou eficácia como estratégia de potencialização. Papakostas *et al.*¹⁵ publicaram uma meta-análise de dez estudos duplo-cegos, randomizados e placebo-controlados de olanzapina, quetiapina e risperidona em associação com antidepressivos para o tratamento de depressão resistente. Foram encontradas taxas de resposta e remissão 25% maiores nos grupos que usaram antipsicóticos em associação com antidepressivos quando comparados àqueles que usaram placebo. Por outro lado, a taxa de

abandono do tratamento causado por efeitos colaterais foi três vezes maior nos grupos que usaram antipsicóticos.

Olanzapina

Shelton *et al.*¹⁶ demonstraram em 2001, num estudo controlado com placebo, a eficácia e superioridade da combinação olanzapina/fluoxetina quando comparada a olanzapina e fluoxetina em monoterapia. Inicialmente os pacientes foram tratados com fluoxetina 60 mg/dia, e aqueles que atingiram melhora caracterizada por redução mínima de 30% dos sintomas depressivos foram excluídos da segunda fase do estudo. Os pacientes foram randomizados para olanzapina e placebo (n = 8), continuando com fluoxetina e placebo (n = 10), ou olanzapina e fluoxetina (n = 10). O tratamento combinado resultou em melhora significativa desde a primeira semana até a oitava e última semana do estudo.

Thase *et al.*¹⁷, em dois estudos duplos-cegos, compararam a combinação olanzapina/fluoxetina com olanzapina ou fluoxetina em monoterapia, em pacientes com depressão resistente. Foram selecionados 1.313 pacientes que não responderam previamente aos seguintes antidepressivos: paroxetina (40 mg/dia), venlafaxina (150 mg/dia), bupropion (300 mg/dia) e trazodona (450 mg/dia), durante pelo menos seis semanas no episódio atual. Na fase prospectiva do estudo os pacientes foram tratados com fluoxetina de 25 a 50 mg/dia durante oito semanas, para estabelecer a resistência a essa medicação. Na fase duplo-cega 605 pacientes foram randomizados em três grupos: olanzapina 6 mg com fluoxetina 50 mg (n = 200), fluoxetina 50 mg (n = 205), olanzapina 6 mg (n = 199). A cada duas semanas de tratamento a dose de olanzapina poderia ser aumentada para 12 ou 18 mg, na ausência de resposta, e 441 pacientes completaram essa etapa. O grupo da combinação olanzapina/fluoxetina apresentou melhora significativamente maior do que aqueles pacientes em monoterapia de fluoxetina ou olanzapina ao longo de todo estudo, com taxas de resposta de 40% e taxas de remissão de 27% e início de ação mais rápido (seis dias). Os pacientes foram divididos em dois grupos, os que não responderam aos ISRS e um grupo que não respondeu a outras classes de antidepressivos. A combinação olanzapina/fluoxetina mostrou-se mais efetiva no grupo dos pacientes que não responderam aos ISRS. Os efeitos adversos secundários a essa combinação, tais como ganho de peso e síndrome metabólica, sempre devem ser considerados, levando-se em conta também a resposta prévia a outras drogas, severidade da doença, risco de suicídio e necessidade de rápido alívio dos sintomas.

Quetiapina

O primeiro estudo duplo-cego controlado com placebo com quetiapina como coadjuvante no tratamento da depressão refratária foi realizado por McIntyre *et al.*¹⁸, que avaliaram 58 pacientes que não apresentaram remissão dos

sintomas depressivos após tratamento com ISRS ou venlafaxina. Os pacientes foram randomizados de modo duplo-cego para receber associação com quetiapina ou placebo durante oito semanas. A dose inicial de 50 mg/dia foi aumentada após sete dias para 100 mg/dia e a partir do 14º dia do estudo, para 200 mg/dia; a dose média foi de 189 mg/dia. A partir de então a dose foi aumentada a critério do investigador, até um máximo de 600 mg/dia. Dezoito dos 29 pacientes tratados com quetiapina e 16 dos 29 pacientes tratados com placebo completaram o estudo. A adição de quetiapina resultou em redução rápida nos sintomas de depressão, ansiedade e sintomas residuais. As taxas de resposta e remissão foram duas vezes maiores no grupo da quetiapina quando comparado ao placebo. Na escala de Hamilton para depressão as taxas de resposta foram de 48% e 24%, respectivamente, enquanto as taxas de remissão foram de 31% e 17%. Na escala de Hamilton para ansiedade as taxas de resposta foram de 62% e 28%, respectivamente, enquanto as taxas de remissão foram de 41% e 17%. O início de ação rápido alcançou significância estatística em relação ao placebo já na primeira semana de tratamento.

Esses resultados são compatíveis com estudos anteriores que sugeriram que a quetiapina tem um espectro amplo de ação, tendo utilidade tanto no tratamento da depressão bipolar em monoterapia^{19,20} como na depressão unipolar, como coadjuvante de ISRS/venlafaxina²¹⁻²³.

Doree *et al.*²⁴ realizaram um estudo aberto com duração de oito semanas, em que a potencialização com quetiapina (dose média = 400 mg/dia) foi comparada com a potencialização com lítio (litemia média = 0,78 mol/l) em 20 pacientes que responderam parcialmente aos antidepressivos. O grupo da quetiapina apresentou melhora significativamente maior em relação ao grupo do lítio após a primeira semana de tratamento, e essa diferença foi mantida até o final do estudo.

Aripiprazol

O aripiprazol é o único antipsicótico atípico aprovado até o momento pelo FDA (Food and Drug Administration) como agente de potencialização de antidepressivos no tratamento da depressão resistente.

Papakostas *et al.*²⁵ realizaram um estudo prospectivo aberto durante 8 semanas, no qual avaliaram 12 pacientes que apresentaram resposta parcial aos ISRS. Aqueles que estavam em uso de citalopram, escitalopram ou sertralina receberam aripiprazol 15 mg/dia, enquanto aqueles que estavam com fluoxetina ou paroxetina receberam aripiprazol 10 mg/dia. As doses de aripiprazol foram aumentadas até 30 mg/dia a critério clínico. A associação do aripiprazol atingiu taxas de 53% de resposta e 33% de remissão.

Berman *et al.*²⁶ demonstraram, num estudo multicêntrico controlado com placebo, a eficácia do aripiprazol na potencialização de antidepressivos. O estudo avaliou 1.044

pacientes que não responderam a pelo menos um e no máximo três antidepressivos no episódio atual e apresentaram um escore na escala de Hamilton ≥ 18 . Foram selecionados para a fase prospectiva do estudo 781 pacientes que durante 8 semanas foram tratados com escitalopram (10 a 20 mg/dia), fluoxetina (20 a 40 mg/dia), sertralina (100 a 150 mg/dia), paroxetina CR (37,5 a 50 mg/dia), venlafaxina XR (150 a 225 mg/dia). A escolha do antidepressivo usado foi do investigador, com base na história de tratamentos anteriores e na tolerabilidade do paciente. Terminaram a fase prospectiva 622 pacientes e desses apenas 42% apresentaram resposta, caracterizada pela redução mínima de 50% dos escores da escala de Hamilton. Entraram na fase cega do estudo 362 pacientes que atingiram apenas melhora $\leq 50\%$ na escala de Hamilton ao final da fase prospectiva e apresentaram um escore na escala de Hamilton ≥ 14 e escore de na escala CGI ≥ 3 . Esses pacientes foram randomizados para associação de placebo ($n = 178$) ou aripiprazol ($n = 184$), com doses de 2 a 15 mg/dia com fluoxetina ou paroxetina e 2 a 20 mg/dia com os demais antidepressivos, durante 6 semanas. A partir da segunda semana de tratamento houve separação dos 2 grupos, com significância estatística, demonstrando o rápido início de ação dessa estratégia de potencialização. Aproximadamente metade dos pacientes que completaram o estudo e responderam à associação com aripiprazol usaram doses ≤ 10 mg/dia, sugerindo que a dose necessária na depressão resistente é menor do que as doses usadas no tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar. A taxa de remissão alcançada foi de 26%, isto é, um quarto dos pacientes resistentes a até quatro tratamentos com antidepressivos responderam à potencialização com aripiprazol. Se for considerado que cada tratamento malsucedido diminui a chance de alcançar remissão do episódio depressivo, a taxa de 26% é bastante favorável, pois os pacientes do estudo foram submetidos a pelo menos dois tratamentos antes do uso da associação, que corresponderia ao grau 3 de resistência do estudo STAR*D, em que a taxa de remissão atingida foi de 14% (Rush *et al.*, 2006). Não foi possível analisar as diferenças entre os antidepressivos, por causa do tamanho pequeno das amostras de cada antidepressivo e, portanto, não foi possível alcançar uma significância estatística.

Marcus *et al.*²⁷ replicaram os achados positivos do estudo de Berman descrito anteriormente e também demonstraram que o aripiprazol é superior ao placebo na remissão de sintomas depressivos em pacientes que não responderam à monoterapia com antidepressivos. A amostra inicial foi de 1.151 pacientes, dos quais 830 foram incluídos na fase prospectiva e 651 terminaram essa etapa do estudo. Na fase duplo-cego foram incluídos 381 pacientes, randomizados para associação de placebo ($n = 190$) ou aripiprazol ($n = 191$). As taxas de remissão foram significativamente maiores com a associação de aripiprazol quando comparado ao placebo

(25,4% *versus* 15,2%; $p = 0,016$), assim como as taxas de resposta (32,4% *versus* 17,4%; $p < 0,001$).

Esses dois estudos demonstraram a eficácia e a segurança do aripiprazol como estratégia de potencialização no tratamento da depressão refratária aos antidepressivos em pacientes sem características psicóticas.

Risperidona

O primeiro relato da efetividade dos antipsicóticos atípicos na depressão refratária foi realizado com a risperidona por Ostroff e Nelson²⁸ em 1999, que relataram uma série de oito casos que não responderam a ISRS e receberam risperidona, apresentando rápida melhora.

Estudos abertos de curta duração demonstraram a eficácia da risperidona em associação com citalopram, mas a prevenção de recaída não apresentou diferenças significativas em relação ao placebo. Rapaport *et al.*²⁹ avaliaram, num estudo aberto prospectivo, pacientes com melhora inferior a 50% dos sintomas após quatro semanas de tratamento com ISRS. Foi feita potencialização com risperidona e os pacientes atingiram 63% de remissão dos sintomas (HAM-D ≤ 7) após seis semanas. Na fase duplo-cego do estudo, com duração de 24 semanas, foi avaliada a prevenção de recaída nos pacientes em remissão, com uso contínuo de risperidona. Não houve nesse grupo aumento do tempo de recaída quando comparado ao placebo.

Mahmoud *et al.*³⁰ realizaram um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo para avaliar se a potencialização com risperidona reduziria os sintomas e aumentaria a resposta ao antidepressivo. Foram avaliados 274 pacientes ambulatoriais com transtorno depressivo maior que apresentaram resposta parcial ao antidepressivo (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, mirtazapina, venlafaxina, bupropiona, trazodona) após quatro semanas. Esses pacientes foram randomizados para a associação com placebo ou com risperidona 1 mg/dia. Após quatro semanas a risperidona foi aumentada para 2 mg/dia em alguns casos. As taxas de remissão com risperidona foram duas vezes mais altas do que aquelas observadas com placebo (24,5% *versus* 10,7%; $P = 0,004$), assim como em relação à resposta (46,2% *versus* 29,5%; $P = 0,004$). Houve redução da incapacitação e melhora da qualidade de vida, o que sugere que tenha havido um benefício na vida profissional, familiar e social. A rapidez do início da resposta também foi um fator relevante, pois já na primeira semana de tratamento houve melhora com significância estatística em várias medidas, que se mostrou contínua ao longo do estudo. Farabaugh *et al.* (2005) relataram que a melhora precoce (na primeira semana) pode ser um fator preditivo em termos de remissão, que é meta do tratamento.

Os achados desses estudos sugerem o benefício do uso em curto prazo (seis semanas) da potencialização com ris-

peridona para pacientes deprimidos com resposta parcial a antidepressivos. Os benefícios do tratamento contínuo de longo prazo para os pacientes que atingiram remissão ainda são incertos, assim como a dose e a duração adequadas, havendo, portanto, necessidade de novas pesquisas para maior esclarecimento sobre esse tipo de conduta nos pacientes refratários.

Ziprasidona

A ziprasidona, por causa de sua ação agonista do receptor 5-HT1A (além do antagonismo em D2, 5HT2A e 5HT2C), tem efeito contra a ansiedade, de forma semelhante à bupiriona.

Papakostas *et al.*³¹ avaliaram, num estudo aberto com duração de 6 semanas, 20 pacientes com transtorno depressivo maior que não responderam ao tratamento com ISRS. Eles foram tratados com ziprasidona em doses que variaram de 40 mg a 80 mg duas vezes ao dia. Dez pacientes (50%) obtiveram resposta (50% de melhora na escala HAM-D-17) e 5 remeteram (25%).

Dunner *et al.*³² realizaram um estudo randomizado, aberto, em pacientes que não responderam a antidepressivos, tratados prospectivamente com sertralina, em doses de 100-200 mg/dia durante seis semanas. Aqueles que não atingiram 30% ou mais de mudança na escala MADRS foram randomizados para continuar com sertralina, sertralina em associação com ziprasidona 80 mg/dia ou sertralina em associação com ziprasidona 160 mg/dia, durante oito semanas. A melhora foi maior nos dois grupos de potencialização com ziprasidona (80 e 160 mg/dia) do que no grupo de monoterapia com sertralina, porém não foi atingida uma significância estatística. As taxas de resposta foram de 19%, 32% e 10%, e as de remissão foram de 5%, 21% e 5%, respectivamente. Apesar de os dados serem sugestivos de um possível benefício, os resultados não são conclusivos em relação à ziprasidona como agente de potencialização na depressão refratária.

CONCLUSÃO

Após séries positivas de relatos de casos com amostras pequenas, foram realizados alguns estudos com resultados conflitantes. Mais recentemente, no entanto, estudos realizados com grandes amostras comprovaram a eficácia de pelo menos alguns dos antipsicóticos atípicos no tratamento da depressão refratária.

Essa revisão resumiu os principais dados existentes na literatura atual que demonstram a eficácia dos antipsicóticos atípicos em pacientes com depressão resistente.

A grande questão em relação a esses agentes são os sérios efeitos colaterais em longo prazo, como síndrome metabólica e ganho de peso, que são associados principalmente à olanzapina, à quetiapina e à risperidona. Além disso, há a

discinesia tardia, que deve ser levada em consideração, apesar do menor risco associado aos antipsicóticos atípicos³³. A hiperprolactinemia também é um problema potencial com a risperidona, altas doses de olanzapina e pelo menos transitória com a ziprasidona³⁴.

São necessários novos estudos prospectivos, de longa duração, que comparem os diferentes antipsicóticos entre si e com os agentes clássicos de potencialização (lítio, hormônios tireoidianos), em relação à eficácia desses agentes no tratamento da depressão resistente ante os seus efeitos colaterais a médio e longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: Definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(Suppl):39-47.
2. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(Suppl 13):23-7.
3. O'Reardon JP, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: Progress and limitations. *Psychol Ann*. 1998;28:633-40.
4. Paykel ES. Achieving gains beyond response. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2002;415:12-7.
5. Souery D, Amsterdam J, De Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. Treatment resistant depression: Methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9:83-91.
6. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord*. 1998;50:97-108.
7. Denninger J, Mahal Y, Merens W, Alpert JE, Nierenberg AA, Yeung A, et al. The relationship between somatic symptoms and depression. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, PA; 2002.
8. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment and staging of treatment-resistant refractory major depression: A review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*. 2007;52:46-54.
9. Nierenberg AA, Keck P, Samson J, Rothschild AJ, Schatzberg AF. Methodological considerations for the study of treatment-resistant depression. In: Amsterdam JD, editor. *Refractory Depression*. New York: York Raven Press; 1991. p. 1-12.
10. Fava M. Diagnosis and definition of treatment resistant. *Depression. Biol Psychiatry*. 2003; 53:649-59.
11. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: The Maudsley Staging Method. *J Clin Psychiatry*. Forthcoming 2009.
12. Keller MB. Issues in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:5-12.
13. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:975-81.
14. Shelton RC, Papakostas GI. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117:253-9.
15. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, et al. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:826-31.
16. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:131-4.
17. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:224-36.
18. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residu-

- al depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety*. 2007;24(7):487-94.
19. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al., for the BOLDER Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1351-60.
 20. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):600-9.
 21. Yargic LI, Corapcioglu A, Kocabasoglu N, Erdogan A, Koroglu G, Yilmaz D. A prospective randomized single-blind, multicenter trial comparing the efficacy and safety of paroxetine with and without quetiapine therapy in depression associated with anxiety. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2004;8:205-11.
 22. Sagud M, Mihaljevi-Peles A, Muck-Seler D, Jakovljevi M, Pivac N. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Psychopharmacology*. 2006;187(4):511-4.
 23. Hussain MZ, Wahheed W, Hussain S. A comparison of unipolar depression treatment using antidepressants alone versus using antidepressants in combination with quetiapine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(Suppl 4):S325.
 24. Doree JP, Rosiers JD, Lew V, Gendron A, Elie R, Stip E, et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(2):333-43.
 25. Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE, et al. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1326-30.
 26. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:843-53.
 27. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:156-65.
 28. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:256-9.
 29. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:2505-13.
 30. Mahmoud RA, Pandina G, Turkoz I, et al. Risperidone for Treatment-Refractory Major Depressive Disorder. A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2007;147:593-602.
 31. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:217-21.
 32. Dunner DL, Amsterdam JD, Shelton RC, Romano SJ, Loebel A. Adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: randomized, double-blind, 6-week pilot study. *Neuropsychopharmacol*. 2007;29:S99.
 33. Keck PE, Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Soutullo CA. Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(Suppl 4):33-8.
 34. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;1964:2291-314.