# Antipsicóticos Atípicos como Terapia Adjuvante na Depressão Resistente ao Tratamento: Comparação entre Aripiprazol e Quetiapina (Revisão de Literatura)

## Atypical Antipsychotics as Adjunctive Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Comparison Between Aripiprazole and Quetiapine (Literature Review)

*Débora Lyons[1]; Julia Curado Martins[1]; Maria Clara França Figueira Leite Marques[1]; Patricia de Almeida Maroñas[2]*

**Resumo:** A depressão resistente ao tratamento representa um desafio clínico, exigindo estratégias de potencialização farmacológica. Este trabalho teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança do aripiprazol e da quetiapina como tratamentos adjuvantes. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com buscas nas bases SciELO e UpToDate, incluindo publicações entre 1993 e 2026. Os estudos analisados demonstraram que ambos os fármacos podem melhorar a resposta antidepressiva e a remissão dos sintomas, sem evidências consistentes de superioridade entre eles. As principais diferenças estão relacionadas aos perfis de tolerabilidade, destacando-se maior ocorrência de acatisia e inquietação com aripiprazol e de sedação e alterações metabólicas com quetiapina. Conclui-se que a escolha terapêutica deve ser individualizada, considerando as características clínicas e os efeitos adversos, sendo necessários estudos comparativos diretos e de acompanhamento prolongado. **Palavras-chave:** Depressão Resistente ao Tratamento; Aripiprazol; Quetiapina; Antipsicóticos; Tratamento Farmacológico.

**Abstract:** Treatment-resistant depression represents a clinical challenge, requiring pharmacological optimization strategies. This study aimed to compare the efficacy and safety of aripiprazole and quetiap-

[1] Graduandas do curso de Medicina do Centro Universitário Souza Marques e monitoras da Unidade Curricular de Farmacologia Clínica.

[2] Professora das Unidades Curriculares de Farmacologia Básica e Farmacologia Clínica do curso de Medicina do Centro Universitário Souza Marques.

ine as adjunctive treatments. A narrative literature review was conducted using the SciELO and UpToDate databases, including publications from 1993 to 2026. The included studies demonstrated that both medications may improve antidepressant response and symptom remission, with no consistent evidence of superiority of one over the other. The main differences were related to their tolerability profiles, with aripiprazole being associated with a higher incidence of akathisia and restlessness, while quetiapine was more frequently associated with sedation and metabolic disturbances. In conclusion, treatment selection should be individualized, considering patients' clinical characteristics and adverse effects. Further direct comparative studies with long-term follow-up are needed. **Keywords:** Treatment-Resistant Depression; Aripiprazole; Quetiapine; Antipsychotic Agents; Drug Therapy.

## Introdução

A depressão é um transtorno psiquiátrico grave e prevalente em cerca de 5% da população mundial [1], caracterizado por humor deprimido persistente, anedonia, perda de interesse e prejuízo significativo no funcionamento social e ocupacional, com impacto importante na qualidade de vida dos doentes. Sua fisiopatologia inclui fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos que geram alterações neuroquímicas no cérebro, causando desequilíbrio na transmissão sináptica mediada por neurotransmissores e na modulação dos receptores, especialmente nos sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos [2].

Entre as hipóteses que sustentam as bases neuroquímicas da depressão, estão a redução das concentrações de monoaminas centrais (noradrenalina, serotonina e dopamina) e o possível *up-regulation* de receptores inibitórios alfa-2 adrenérgicos. Nesse sentido, foram desenvolvidos diferentes fármacos que promovem bloqueio da recaptação neuronal das monoaminas, inibição da enzima monoaminoxidase (MAO) e o bloqueio de receptores modulatórios negativos alfa-2. Com isso, o aumento da concentração das monoaminas e o *down-regulation* progressivo dos receptores inibitórios contribuem para o desejável efeito antidepressivo [3].

Apesar da ampla disponibilidade de classes farmacológicas para o tratamento da depressão, como antidepressivos tricíclicos (ADT) e inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), uma parcela significativa dos pacientes não apresenta resposta adequada. A falha terapêutica após pelo menos dois regimes antidepressivos em monoterapia, administrados em dose e duração adequadas e com adesão com-

provada, caracteriza a depressão resistente ao tratamento (DRT), condição que acomete aproximadamente 30 a 40% dos indivíduos com transtorno depressivo [4][5].

Nesses casos, estratégias de potencialização farmacológica e/ou não-farmacológica são necessárias, como associação de antidepressivos (por exemplo, adição de mirtazapina ou bupropiona ao esquema terapêutico), uso de cetamina, e de antipsicóticos atípicos como fármacos adjuvantes. Enquanto isso, intervenções não-farmacológicas como estimulação do nervo vago e eletroconvulsoterapia são bem estabelecidas no manejo da depressão resistente ao tratamento. Além disso, o acompanhamento psicológico contínuo é fundamental para otimizar os desfechos clínicos desses pacientes [4][6].

No que tange ao uso dos antipsicóticos como terapia adjuvante da depressão resistente ao tratamento, aripiprazol e quetiapina apresentam evidências consistentes de eficácia na melhora da resposta antidepressiva, sobretudo nos pacientes que apresentam níveis elevados de sintomas ansiosos, como tensão, inquietação, preocupação, medos excessivos e agitação psicomotora [7][8].

A depressão resistente ao tratamento representa um importante desafio clínico, devido à resposta limitada aos antidepressivos convencionais e ao impacto persistente na qualidade de vida dos pacientes. Diante desse contexto, a adoção de estratégias de potencialização farmacológica, como o uso de antipsicóticos atípicos, têm ganhado destaque na prática clínica. Assim, a análise comparativa entre aripiprazol e quetiapina torna-se relevante para a compreensão de sua eficácia e perfil de segurança no manejo da depressão resistente ao tratamento.

Este trabalho teve como objetivo comparar as evidências científicas sobre o uso dos antipsicóticos aripiprazol e quetiapina como adjuvantes na terapêutica da depressão resistente ao tratamento, considerando seus mecanismos de ação, evidências clínicas e efeitos adversos.

Foi realizada uma revisão narrativa de literatura, com buscas avançadas nas bases Scielo e UpToDate. Foram incluídos estudos publicados entre os anos de 1993 à 2026 que abordassem o uso de aripiprazol e quetiapina como terapia adjuvante na depressão resistente ao tratamento. Os tipos de estudos considerados foram revisões de literatura, artigos de atualização científica e capítulos clínicos baseados em evidência, incluídos por contribuírem para a avaliação de efetividade e aplicabilidade clínica desses fármacos.

## Desenvolvimento

A depressão resistente ao tratamento (DRT) representa uma das

formas mais desafiadoras de transtorno depressivo maior, já que se relaciona ao maior risco de suicídio, pior funcionamento psicossocial, mais hospitalizações e maiores custos em relação à procura de serviços de saúde [4]. Diante desse cenário, antipsicóticos atípicos vêm sendo usados para tratar essa resistência ao tratamento com antidepressivos comuns. Essa abordagem consiste na associação de um medicamento não antidepressivo, como o antipsicótico, a um antidepressivo, previamente utilizado, com objetivo de intensificar a sua eficácia terapêutica. As principais opções disponíveis são os antipsicóticos de segunda geração, atípicos, como a quetiapina e aripiprazol [8].

Diferentemente dos antipsicóticos típicos que atuam predominantemente no bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2, os antipsicóticos atípicos apresentam um perfil farmacológico mais amplo envolvendo a modulação dos sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos e noradrenérgicos. Eles exercem um antagonismo sobre os receptores 5-HT2A e 5-HT2C e menor antagonismo sobre os receptores dopaminérgicos D2. Com isso favorecem um aumento da liberação de dopamina e noradrenalina em regiões centrais melhorando os sintomas depressivos [8].

O aripiprazol ganhou na literatura o conceito de "estabilizador do sistema dopaminérgico": ele funciona como agonista parcial dos receptores dopaminérgicos D2 e serotoninérgicos 5-HT1A, além de funcionar como antagonista dos receptores 5-HT2A. Ou seja, dependendo dos níveis de dopamina, o aripiprazol atua como antagonista ou como agonista funcional, podendo reduzir a neurotransmissão dopaminérgica ou aumentá-la de acordo com a sua atividade intrínseca. Esse perfil farmacológico, além de promover um controle eficaz dos sintomas da esquizofrenia, pode contribuir para melhora de sintomas depressivos, anedonia e disfunções cognitivas, com menor risco relativo de sedação intensa e ganho ponderal quando comparado a outros antipsicóticos atípicos [9].

Seus principais efeitos adversos incluem acatisia, inquietação, insônia, náuseas e sintomas extrapiramidais em alguns pacientes. Além disso, já foram descritos na literatura episódios de mania/hipomania relacionados à introdução de aripiprazol, fazendo-se benéfico o uso associado de estabilizador de humor com potencial antimaníaco para prevenir eventual inversão de fase humoral [10].

A quetiapina atua principalmente como antagonista tanto dos receptores D2 quanto dos receptores 5-HT2 [11]. Supõe-se que os efeitos ansiolíticos e antidepressivos da quetiapina e de seu metabólito ativo,

a norquetiapina, sejam resultado da inibição do transportador de norepinefrina (NET) e do seu agonismo parcial no receptor 5-HT1A, respectivamente [12]. Esses efeitos alcançados nas vias mesocorticais e mesolímbicas são indicados no tratamento da esquizofrenia para controle dos sintomas negativos e positivos, já que o aumento da dopamina nessas vias está frequentemente relacionado à esquizofrenia [13].

A atividade antidepressiva da quetiapina é mediada por suas propriedades antagonistas dos receptores 5-HT2A e 5-HT7, enquanto a norquetiapina tem afinidade por outros receptores, como o receptor de histamina H1, os receptores serotoninérgicos 5-HT1E, 5-HT2A, 5-HT2B e 5-HT7, os receptores muscarínicos M1, M3 e M5 e os receptores α1-adrenérgicos [14]. O antagonismo a esses receptores geralmente causa tontura, sonolência, hipotensão, entre outros sintomas colaterais, como a síndrome neuroléptica maligna devido ao bloqueio do receptor D2 e o risco aumentado de ideação e comportamentos suicidas nos pacientes em tratamento com quetiapina para transtorno depressivo maior. Por fim, vale destacar que este é o antipsicótico atípico com menor probabilidade de causar sintomas extrapiramidais [15].

Considerando as características clínicas e farmacológicas previamente discutidas, o aripiprazol e a quetiapina estão entre os antipsicóticos atípicos mais estudados e com o maior nível de evidência para o uso como terapia adjuvante na depressão resistente ao tratamento. Estudos demonstram que ambos promovem aumento significativo das taxas de resposta clínica e remissão quando associados a antidepressivos em pacientes que não apresentaram melhora satisfatória após tratamentos prévios. Dessa forma, os dois medicamentos são atualmente considerados opções eficazes de potencialização farmacológica na DRT [16].

A revisão sistemática de Zhou, *et al.* identificou essa eficácia dos antipsicóticos atípicos em comparação ao placebo. E a metanálise de Spielmanns, *et al.* demostrou que os antipsicóticos atípicos podem promover melhora do quadro depressivo, embora acompanhado de maiores efeitos adversos [16][17].

A análise das referências selecionadas não demonstra superioridade consistente de um desses fármacos em relação ao outro quanto às taxas globais de resposta ou remissão [17]. As principais diferenças observadas entre os medicamentos relacionam-se ao perfil de tolerabilidade. O aripiprazol, com potencial adjuvante sobre sintomas relacionados à motivação e energia, tem menor efeito de sedação, ganho de peso e impacto metabólico quando compa-

rado a quetiapina. Entretanto, inquietação e insônia são efeitos adversos comuns ao seu uso que devem ser considerados no tratamento a longo prazo [9][10][18].

A quetiapina tem efeito sedativo, podendo ser interessante em pacientes ansiosos ou alterações do sono concomitantes ao quadro depressivo, porém sonolência diurna, tontura, hipotensão postural e alterações metabólicas podem comprometer a adesão e qualidade de vida principalmente em pacientes com fator de risco para complicações, como diabetes, hipertensão e risco cardiovascular aumentado. Por isso, embora os fármacos apresentem eficácia semelhante, certas particularidades podem influenciar a escolha terapêutica, e o acompanhamento clínico contínuo para controle dos efeitos adversos se faz indispensável [12][13][14][15][18].

Em geral, patologias psiquiátricas se manifestam de forma heterogênea entre os indivíduos acometidos. No que diz respeito à depressão resistente ao tratamento, essa máxima é ainda mais relevante, isto é, além dos diversos perfis sintomáticos que podemos encontrar, pacientes rotulados como "resistentes" podem ter graus muito diferentes de refratariedade, comorbidades e número de falhas terapêuticas, o que dificulta a comparação entre estratégias farmacológicas nos estudos [4][5[18].

Além disso, no cenário da depressão resistente ao tratamento, onde o tratamento frequentemente possui longa duração, a tolerabilidade do fármaco constitui um dos eixos centrais durante a manutenção da terapêutica de escolha [7][17]. Se o medicamento é potente como antidepressivo, mas, possui efeitos adversos relevantes, dependendo do perfil do paciente, o medicamento pode comprometer adesão, qualidade de vida e, assim, perde espaço como potencial adjuvante [7][17] [18].

Por outro lado, a escassez de estudos comparativos diretos entre aripiprazol e quetiapina representa uma importante limitação da literatura, pois as evidências disponíveis dispõem de variação nos esquemas terapêuticos, diferença nos desfechos avaliados e, muitas vezes, um curto seguimento dos seus pacientes, o que impede conclusões mais robustas acerca da vantagem de uma estratégia sobre a outra [16][17][18]. É importante destacar também o caráter narrativo desta revisão, que analisou um número limitado de bases, o que pode ter implicado na heterogeneidade dos achados.

Por isso, considerando a ausência de evidências consistentes que demonstrem superioridade entre aripiprazol e quetiapina no tratamento da depressão resistente ao tratamento, esta revisão reforça a importância da individualização da

escolha terapêutica, avaliando também história clínica, perfil sintomático do paciente, comorbidades e tolerabilidade de efeitos adversos.

## Conclusão

O presente artigo evidencia que aripiprazol e quetiapina constituem alternativas eficazes como estratégias de potencialização farmacológica no tratamento da depressão resistente, especialmente em pacientes que apresentam resposta insatisfatória à monoterapia antidepressiva. Embora ambos demonstrem benefícios clínicos, as evidências disponíveis não permitem estabelecer superioridade consistente de um fármaco sobre o outro em relação à resposta terapêutica e à remissão dos sintomas.

Nesse contexto, a escolha entre aripiprazol e quetiapina deve ser individualizada, considerando o perfil sintomático, as comorbidades, a tolerabilidade e os potenciais efeitos adversos de cada medicamento. Além disso, a escassez de estudos comparativos diretos e de acompanhamento prolongado evidencia a necessidade de novas pesquisas que permitam esclarecer as diferenças de eficácia e segurança entre essas estratégias.

Portanto, mais do que identificar um medicamento universalmente superior, os achados reforçam a importância de uma abordagem terapêutica individualizada, orientada pelas evidências disponíveis e pelas necessidades clínicas de cada paciente.

## Referências Bibliográficas


[1] World Health Organization. Depressive disorder (depression) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [citado em 4 maio 2026]. Disponível em: https://www.who. int/news-room/fact-sheets/detail/depression

[2] Malhi GS, Mann JJ. Depression. Lancet. 2018; 392(10161):2299-2312. doi:10.1016/ S0140-6736(18)31948-2. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948 -2

[3] Mann JJ. The medical management of depression. N Engl J Med. 2005; 353(17):1819-34. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMra050730

[4] McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. World Psychiatry. 2023;22(3):394-412. Disponível em: https://doi.org/10.1002/wps.21120

[5] Thase M, Connolly KR. Treatment-resistant unipolar major depression (major depressive disorder) in adults. Waltham (MA): UpToDate Inc.; 2025 [citado em 26 abr 2026]. Disponível em: www.uptodate.com

[6] Thase M, Connolly KR. Management of treatment-resistant, severe major depression in adults. Waltham (MA): UpToDate Inc.; 2025 [citado em 26 abr 2026]. Disponível em: www.uptodate.com

[7] Nelson C. Unipolar depression in adults: Treatment with second-generation antipsychotics. Waltham (MA): UpToDate Inc.; 2024 [citado em 26 abr 2026]. Disponível em: www.uptodate.com

[8] Sarin LM, Del Porto JA. Antipsicóticos atípicos na depressão refratária. J Bras Psiquiatr. 2009;58(2):73-8. https://doi.org/10. 1590/S0047-20852009000200001

[9] Kikuchi T, Maeda K, Suzuki M, Hirose T, Futamura T, McQuade RD. Discovery research and development history of the dopamine D2 receptor partial agonists, aripiprazole and

brexpiprazole. Neuropsychopharmacol Rep. 2021;41(2):134-43. doi:10.1002/npr2.12180.

[10] De Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the mechanism of action of aripiprazole: translational insights into antipsychotic strategies beyond dopamine receptor antagonism. CNS Drugs. 2015; 29(9):773-99. doi:10.1007/s40263-015-0278-z.

[11] Souza MGS, Santos CHR, Moreno RA. Mania/hypomania induced by aripiprazole. Rev Psiquiatr Clin. 2010;37(4):191-2. doi:10.1590/S0101-60832010000400006.

[12] Saller CF, Salama AI. Seroquel: perfil bioquímico de um potencial antipsicótico atípico. Psicofarmacologia (Berl). 1993; 112 (2-3):285-92.

[13] Cross AJ, Widzowski D, Maciag C, Zacco A, Hudzik T, Liu J, Nyberg S, Wood MW. Quetiapina e seu metabólito norquetiapina: translação da farmacologia in vitro para a eficácia in vivo em modelos de roedores. Br J Pharmacol. 2016 Jan; 173 (1):155-66.

[14] Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. N-desalquilquetiapina, um potente inibidor da recaptação de norepinefrina e agonista parcial de 5-HT1A, como um possível mediador da atividade antidepressiva da quetiapina. Neuropsychopharmacology. 2008 Set; 33 (10):2303-12.

[15] Bergman H, Walker DM, Nikolakopoulou A, Soares-Weiser K, Adams CE. Revisão sistemática de intervenções para o tratamento ou prevenção da discinesia tardia induzida por antipsicóticos. Health Technol Assess. 2017 Ago; 21 (43):1-218.

[16] Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del Giovane C, Zhao J, Liu Y, Fang Y, Zhang Y, Xie P. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2015;18(11):pyv060. doi:10.1093/ijnp/pyv060.

[17] Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. PLoS Med. 2013;10(3):e1001403. doi:10.1371/journal.pmed.1001403.

[18] Scott F, Hampsey E, Gnanapragasam S, Carter B, Marwood L, Taylor RW, Emre C, Korotkova L, Martín-Dombrowski J, Cleare AJ, Young AH, Strawbridge R. Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression. J Psychopharmacol. 2023;37(3):268-278. doi:10.1177/02698811221104058.