

Mestrado integrado em medicina

# Depressão Resistente ao Tratamento

André Filipe Sá Ferreira

**M**

2022



# Depressão Resistente ao Tratamento

Mestrado Integrado em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Universidade do Porto

Junho de 2022

Autor:

André Filipe Sá Ferreira

Sexto ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciência  
Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (ICBAS -UP), Porto, Portugal

[andre2894@gmail.com](mailto:andre2894@gmail.com)

Orientadora:

Dr<sup>a</sup> Sofia Manuela Carvalho Gomes

Assistente Hospitalar de Psiquiatria no Hospital de Magalhães Lemos

# Depressão Resistente ao Tratamento

Porto, junho de 2022

Autor:

André Sá Ferreira

---

Orientadora:

Sofia Cunha

---

## **RESUMO:**

A Saúde Mental tem assumindo um protagonismo crescente, com elevada relevância no contexto de promoção da Saúde na sociedade. Tal facto deve-se a uma valorização da abordagem desta temática, sendo o estudo das perturbações psiquiátricas fundamental.

Dentro das perturbações psiquiátricas, as perturbações depressivas surgem como uma categoria preponderante, quer pela sua elevada prevalência quer pelo impacto negativo que acarretam. Estas doenças caracterizam-se por sentimentos de tristeza, vazio ou irritação bem como alterações a nível cognitivo que afetam de forma significativa a capacidade funcional do indivíduo. De acordo com a aplicação de critérios como a duração e a etiologia, estas perturbações podem ser agrupadas em várias categorias que vão desde Perturbações Depressivas Persistentes a Perturbações de Desregulação de Humor Disruptivo.

A Perturbação Depressiva Major (PDM) é caracterizada pela presença de episódios de humor depressivo ou perda de interesse ou prazer durante, pelo menos, duas semanas, envolvendo cortes claros na afetividade, capacidades cognitivas e funções neuro-vegetativas. Estudos recentes identificam a PDM como uma das patologias mais prevalentes, afetando cerca de um em cada cinco indivíduos ao longo da sua vida. É ainda de notar que, em contexto de patologia única, a depressão é um dos maiores contribuidores para incapacidade.

A modalidade farmacológica perfila-se como a primeira linha terapêutica desta patologia, contudo cerca de um em cada três pacientes revelam resistência aos métodos terapêuticos convencionais. Apesar do conceito de Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) não se encontrar categoricamente estabelecido e existam vários modelos propostos para o definir, é aceite que o uso deste termo seja empregue quando estamos perante um mínimo de dois tratamentos farmacológicos sem sucesso.

Entre os pacientes que desenvolvem DRT, estima-se que 30% cometam uma tentativa de suicídio durante a sua vida, revelando a elevada importância que o estudo desta temática representa.

As possibilidades de abordagem neste contexto são variadas, podendo ser farmacológico e/ou somático. O ponto de vista farmacológico é representado pelas modalidades de otimização, potenciação, combinação e substituição. A psicoterapia é outra importante abordagem sendo, em regra, combinada com as anteriores intervenções terapêuticas descritas. As técnicas de estimulação cerebral não-invasivas compõem também o grupo de alternativas terapêuticas disponíveis para a DRT, nomeadamente a Eletroconvulsivoterapia (ECT) e a Estimulação

Magnética Transcraniana (MTS). Existem ainda novas terapêuticas como o uso da cetamina, psilocibina ou fármacos anti-inflamatórios que têm suscitado grande interesse e sido objeto de diversos estudos no âmbito da DRT e que serão mencionadas nesta revisão.

**Palavras-chave:** perturbação depressiva major, depressão resistente ao tratamento, modelos de estadiamento, farmacoterapia, estimulação cerebral, técnicas de estimulação cerebral e terapêuticas inovadoras.

## **ABSTRACT**

Mental Health has been assuming a progressive bigger role and is currently a quite relevant topic in health promotion. This fact is due to a progressive appreciation of this theme, with the study of psychiatric disorders being a key aspect.

Within psychiatric disorders, the depressive disorders emerge as a preponderant category, by their high prevalence and also by the negative impact they cause. These diseases are characterized by a feeling of sadness, emptiness or irritation, as well as changes at both a cognitive and a somatic level that significantly affect the individual's functional capacity. According to the application of criteria such as duration, timing and etiology, these disorders can be grouped into several categories ranging from Persistent Depressive Disorders (Dysthymia) to Disruptive Mood Dysregulation Disorders.

Major Depressive Disorder (MDD) is characterized by episodes of depressed mood or loss of interest or pleasure for at least two weeks, involving clear cuts in affectivity, cognitive abilities and neuro-vegetative functions. Recent studies identify MDD as one of the most prevalent pathologies worldwide, affecting about one out of five individuals throughout their lifetime. It is also worth mentioning that, in the context of single pathology, depression is one of the biggest contributors to disability.

The pharmacological modality acts as the first therapeutic line, however, it is found that about one out of three patients suffering from MDD show resistance to conventional therapeutic methods. Although the concept of Treatment-Resistant Depression (TRD) is not fully established, it is accepted that the application of this term should be done when there are at least two unsuccessful pharmacological treatments.

Among patients who develop TRD, it is estimated that 30% commit a suicide attempt during their lifetime, revealing the high importance that the study of therapeutic approaches within this theme represents.

The possibilities of approach in this context are varied, and can be pharmacological and/or somatic. The pharmacological point of view is represented by optimization, augmentation, substitution or combination. Psychotherapy is another important approach and is generally used in combination with some other of the techniques described before. Non-invasive brain stimulation techniques are also part of the group of therapeutic alternatives available in contexts of TRD, as Electroconvulsive Therapy (ECT) or Transcranial Magnetic Stimulation (MTS). There are also new therapies such as the use of ketamine, psilocybin or anti-inflammatory drugs

that have aroused great interest and been the subject of several studies, which will also be mentioned in this review.

**Key words:** major depressive disorder, treatment-resistant depression, staging models, pharmacotherapy, brain stimulation techniques e novel therapies

## **LISTA DE ABREVIATURAS:**

**PDM** - Perturbação Depressiva Major

**DRT** - Depressão Resistente ao Tratamento

**ECT** - Eletroconvulsivoterapia

**MTS** - Estimulação Magnética Transcraniana

**SSRI** - Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina

**SNRI** - Inibidor Não Seletivo de Recaptação de Serotonina

**rTMS** - Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva

**MST** - Magnetoconvulsivoterapia

**DBS** - Estimulação Cerebral Profunda

**VNS** - Estimulação do nervo vago

# ÍNDICE

Resumo.....	i
Abstract.....	iii
Lista de abreviaturas.....	v
Índice.....	vi
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	3
3. Métodos.....	3
4. Desenvolvimento.....	3
4.1 Epidemiologia.....	3
4.2 Definição.....	4
4.3 Desafios na abordagem à Depressão Resistente ao Tratamento.....	4
4.4 Fatores de Risco.....	5
4.4.1 Fatores Biológicos.....	5
4.4.2 Fatores Clínicos.....	6
4.4.3 Fatores Genéticos.....	6
4.5 Modelos de Estadiamento.....	6
4.6 Estratégias Terapêuticas.....	8
4.6.1 Terapêuticas Farmacológicas.....	8
4.6.1.1 Otimização.....	8
4.6.1.2 Potenciação.....	8
4.6.1.3 Combinação.....	10
4.6.1.4 Substituição.....	10
4.6.2 Psicoterapia.....	11
4.6.3 Técnicas de Estimulação Cerebral.....	11
4.6.3.1 Não invasivas.....	11
4.6.3.2 Invasivas.....	13
4.6.4 Novas Terapêuticas.....	14
4.7 Consequências.....	15
5. Conclusão.....	16
6. Bibliografia.....	17

## 1. INTRODUÇÃO

A Perturbação Depressiva Major (PDM) é uma das principais patologias psiquiátricas estando o seu diagnóstico assente na avaliação clínica do doente<sup>1</sup>. A presença de um quadro, por um período mínimo de 2 semanas, caracterizado por anedonia e humor depressivo associado a outras manifestações somáticas tais como alterações no peso ou nos padrões de sono, fadiga e pensamentos recorrentes de morte podendo abranger ideação suicida, reflete a apresentação típica desta maleita<sup>1</sup>. A tradução destes sintomas num impacto significativo na capacidade funcional do indivíduo é algo essencial a ser explorado, sendo este o principal diferenciador entre estados normais de tristeza e a presença de uma perturbação psiquiátrica<sup>1</sup>.

Apesar da tendência para uma maior prevalência em idades mais avançadas, a depressão é uma patologia que afeta todos os escalões etários. Dados da *Global Health Data Exchange* apontam mundialmente uma prevalência de depressão de 2,5% em 2019<sup>2</sup>, estimando-se ainda que uma em cada cinco pessoas desenvolvam PDM ao longo da sua vida<sup>3</sup>. No entanto, a importância do estudo da PDM não é justificada somente pela elevada prevalência desta doença, mas também pela elevada incapacidade que os indivíduos que dela sofrem apresentam. As perturbações depressivas são, efetivamente, uma das principais causas de incapacidade a nível mundial, figurando junto das patologias cardíacas, refletindo o claro impacto causado pela depressão tanto a nível pessoal como a nível socioeconómico<sup>4</sup>.

A etiologia subjacente ao seu desenvolvimento tem sido objeto de investigação, porém ainda nenhuma das várias teorias propostas conseguiu alcançar o consenso entre a comunidade científica. Contudo, é possível verificar uma concordância no que toca ao papel central que o stress assume no desenvolvimento desta patologia<sup>5</sup>. Neste contexto, é importante referir que embora os acontecimentos mais relevantes para o desenvolvimento de PDM sejam característicos da vida adulta, onde a perda ou falta de trabalho, a insegurança financeira, os problemas de saúde crónicos ou que ponham em risco a vida do seu portador, a exposição à violência, a separação e o luto, se revestem de particular destaque<sup>5</sup>, tem sido atribuído em estudos recentes uma grande importância a eventos traumáticos ocorridos na infância. Neste contexto inserem-se fatores como o abuso físico e sexual, a exposição à violência doméstica bem como a separação parental, por divórcio ou morte de um dos progenitores.<sup>6</sup>

O estudo das alterações cerebrais decorrentes do desenvolvimento da PDM é um tópico importante e de interesse científico, tendo em vista uma melhor definição da possível etiologia desta doença, bem como, o desenvolvimento de terapias mais eficazes. Entre as várias conclusões provenientes dos estudos efetuados ressaltam-se achados consistentes de

alterações significativas ao nível do hipocampo, amígdala e córtex orbito-frontal. A redução do volume hipocampal é descrita em quadros depressivos estando o grau desta redução diretamente correlacionado com a possibilidade de remissão dos sintomas deste tipo de patologias<sup>7</sup>. Esta alteração estrutural parece estar relacionada com um hipercortisolismo, causado por aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-glândula suprarrenal, que motiva um fenómeno de neurotoxicidade<sup>7</sup>. Estas alterações no hipocampo permitem compreender a degradação da função cognitiva de doentes com depressão, nomeadamente ao nível da aprendizagem e formação de memórias emocionais<sup>7</sup>. A nível amigdalár, regista-se uma maior ativação desta estrutura em resposta a estímulos negativos, o que permite compreender que doentes que sofram de PDM se recordem com maior facilidade de palavras com teor negativo e possuam uma resposta emocional mais marcada quando expostos a imagens que transmitam sensações negativas<sup>8</sup>. No que concerne ao córtex orbito-frontal, esta estrutura exhibe um aumento da sua atividade em pacientes com PDM, achado que é consistente com o facto de estes indivíduos apresentarem um comportamento social anormal<sup>9</sup>.

A farmacoterapia evidencia-se como a 1ª linha de abordagem terapêutica na depressão sendo que os diferentes antidepressivos apresentam como objetivo comum o aumento da concentração de serotonina na fenda sinática. Estes fármacos, desenvolvidos a partir da década de 1950, estão agrupados em diferentes classes de acordo com o mecanismo subjacente para alcançar esse mesmo propósito. Os fármacos pertencentes às classes dos SSRIs e SNRIs são, dentro da farmacoterapia, os prediletos no tratamento da depressão. Estes fármacos atuam ao inibir a recaptção de neurotransmissores, aumentando assim a sua concentração na fenda sinática, tendo como vantagem a sua ação seletiva e conseqüentemente menos efeitos secundários<sup>10</sup>.

A psicoterapia constitui também uma abordagem terapêutica no contexto de PDM sendo apoiada pela existência de várias meta-análises que comprovam a sua eficácia. Apesar de existirem vários tipos de abordagem dentro desta modalidade, os estudos ainda não demonstraram a existência de diferenças significativas<sup>11</sup> entre estes tipos, sendo que os mais estudados até ao momento são a Terapia Interpessoal e a Terapia Cognitivo-Comportamental<sup>12</sup>. Este tipo de abordagem é relevante tanto em monoterapia, perante doentes que preferam evitar a abordagem farmacológica, como em coadjuvância com outras modalidades terapêuticas, otimizando os resultados destas e melhorando a adesão às mesmas<sup>12</sup>.

Apesar da terapêutica farmacológica representar a primeira linha terapêutica em casos de depressão, uma porção significativa de pacientes não responde adequadamente a esta intervenção<sup>13</sup>. Estima-se que esses casos representem um terço do total dos pacientes com

depressão, sendo designados como depressões resistentes ao tratamento<sup>13</sup>. A definição deste conceito permanece algo ainda pouco esclarecido, sendo que atualmente a maior concordância no que toca a esta temática é a do uso, sem sucesso, de pelo menos duas abordagens farmacológicas adequadas na dosagem e duração<sup>14</sup>. A Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) constitui um dos grandes desafios na prática da psiquiatria não só pela elevada prevalência que apresenta, mas também pelo impacto negativo na qualidade de vida do doente, diminuição da produtividade, elevada taxa de hospitalizações e risco extremamente elevado de suicídio<sup>15</sup>. Todos estes fatores justificam o grande interesse do estudo desta vertente da depressão e do seu tratamento.

## **2. OBJETIVOS**

A elaboração desta revisão bibliográfica tem como objetivos a reunião e exposição da evidência científica disponível mais relevante sobre a Perturbação Depressiva Major no contexto de Depressão Resistente ao Tratamento, abordando dados epidemiológicos relevantes, possíveis fatores de risco que contribuam para a instalação desta modalidade, principais desafios encontrados neste contexto, e abordagens terapêuticas utilizadas e estudadas na atualidade com foco na abordagem farmacológica, técnicas de estimulação cerebral, papel da psicoterapia e as principais novas terapêuticas em estudo.

## **3. MÉTODOS**

Para a elaboração desta revisão bibliográfica foi realizada uma ampla pesquisa nas bases de dados *MedLine/PubMed* e *Web of Science* para fazer o levantamento de informações contidas em livros, artigos originais, artigos de revisão sistemática e meta análises em inglês e português. As palavras-chave utilizadas foram: *major depressive disorder, treatment-resistant depression, staging models, pharmacotherapy, brain stimulation techniques e novel therapies*.

## **4. DESENVOLVIMENTO**

### **4.1. Epidemiologia:**

A Perturbação Depressiva Major (PDM) é uma das doenças mentais mais prevalentes, estimando-se que afete cerca de 4,4% da população mundial<sup>4</sup>. O objetivo primário da instituição de terapêutica antidepressiva é a remissão completa dos sintomas do indivíduo afetado, no

entanto, e apesar dos vários avanços científicos registados na área da farmacoterapia nas últimas décadas, regista-se que esta abordagem seja eficaz em apenas 30% dos doentes<sup>13,16</sup>. Entre os doentes que não apresentam remissão dos sintomas, estima-se que um terço apresente uma resposta incompleta, com melhoria parcial das queixas, e os restantes não apresentem qualquer melhoria<sup>13, 16</sup>. A depressão resistente ao tratamento (DRT) surge, portanto, como um desafio comum na prática clínica.

#### **4.2. Definição:**

O estudo *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D)*, revelou descobertas importantes no âmbito da DRT. Entre os vários achados, sublinha-se o facto de a remissão em pacientes com depressão apresenta valores assinaláveis nas primeira e segunda abordagens farmacológicas, assistindo-se a um declínio acentuado, para cerca de 13%, da taxa de remissão em tratamentos posteriores<sup>14,17</sup>.

Estes resultados permitiram formar uma base científica para a definição da DRT. De acordo com a Agência Europeia do Medicamento (EMA), a DRT é caracterizada pela ausência de uma resposta adequada após a utilização de, pelo menos, dois agentes antidepressivos de diferentes classes prescritos com dosagem adequada, por um período de tempo apropriado e assegurando adesão terapêutica<sup>16,18,19</sup>.

#### **4.3. Desafios na abordagem à Depressão Resistente ao Tratamento:**

A definição previamente enunciada de resistência ao tratamento, apesar de simples, apresenta um grau inerente de subjetividade, nomeadamente, quanto ao conceito de “resposta adequada”<sup>19,20,21</sup>. Não obstante, é ainda importante distinguir os conceitos de resposta parcial ao tratamento e remissão.

No sentido de clarificar estes conceitos, são utilizadas escalas que permitem avaliar e caracterizar os sintomas depressivos ao longo do tempo. A Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) é a ferramenta *gold-standard* neste contexto. Esta escala, composta por 17 itens, efetua uma avaliação dos sintomas de depressão na última semana e caracteriza estas manifestações, consoante o score obtido, desde um estado normal a depressões muito severas<sup>19,21</sup>.

A evolução, ao longo do tempo, do resultado obtido através da aplicação deste método permite concluir o grau de resposta ao tratamento. Uma melhoria do resultado obtido na avaliação pela HDRS inferior a 25% após instituição da terapêutica caracteriza uma ausência de resposta enquanto uma melhoria superior a 25% e inferior a 50% define uma resposta parcial à terapêutica<sup>19</sup>. A evidência de uma resposta adequada é definida pela diminuição de, pelo menos,

50% do resultado obtido assegurando que o resultado final na escala HDRS será igual ou inferior a 15<sup>19</sup>. Através da aplicação da HDRS é possível ainda definir o conceito de remissão, que implica a ausência total de manifestações sintomáticas ou presença de sintomas residuais com uma melhoria da capacidade funcional do indivíduo e uma pontuação entre 0 e 7<sup>19</sup>.

O correto diagnóstico de uma DRT é algo complexo e que deve ser efetuado com o maior rigor pela possibilidade de existência de fatores confundidores de diagnóstico. Neste contexto, surge a “pseudo-resistência” que se refere a uma resistência ao tratamento decorrente da existência de condições subjacentes ao diagnóstico de depressão que, quando corretamente tratadas, resultam numa depressão que responde adequadamente à terapêutica antidepressiva instituída<sup>21</sup>.

A prescrição de doses inferiores ao ideal de fármacos antidepressivos ou a descontinuação por iniciativa do próprio indivíduo (motivada, por exemplo, pela experiência de efeitos secundários indesejados) são fenómenos comuns observados neste contexto, estando identificados como causas de “pseudo-resistência”<sup>21, 22</sup>.

Não obstante, é ainda comum a presença de comorbilidades psiquiátricas na depressão major, tais como, perturbações de personalidade, perturbações de ansiedade e abusos de substâncias. A ausência de uma adequada abordagem terapêutica destas condições poderá implicar a persistência de sintomas depressivos<sup>21, 22</sup>.

Por último, é ainda importante excluir como causas de “pseudo-resistência” a existência de eventos que se perfilam como fontes de stress psicossocial, sejam eles, episódios de luto, conflitos interpessoais, problemas financeiros ou casos de violência<sup>21, 22</sup>.

#### **4.4. Fatores de Risco**

A etiologia da depressão tem sido amplamente estudada tendo sido propostas várias hipóteses para explicar esta condição. De seguida, serão elencados os principais fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de DRT, agrupados segundo 3 dimensões: fatores biológicos, fatores clínicos e fatores genéticos.

##### **4.4.1. Fatores Biológicos**

A associação entre depressão e sistema imune é algo reconhecido na literatura, estando a depressão associada a um estado inflamatório com particular destaque para o papel das citocinas pró-inflamatórias. O estado inflamatório conduz os neurónios, microglia e macrófagos, a nível celular, a desencadear vias metabólicas que reduzem a disponibilidade de serotonina na fenda sinática<sup>22-24</sup>. É, também, possível identificar uma hiperatividade do eixo Hipotálamo-

Hipófise-Suprarrenal (HPA) que se pensa ser ativado pela proliferação de citocinas inflamatórias, levando a um aumento da libertação de cortisol<sup>22-24</sup>. O hipercortisolismo é, de facto, um dos achados consistentes da literatura quanto a alterações no contexto de depressão<sup>22-24</sup>. O distúrbio do eixo HPA, bem como, a exposição prolongada a glucocorticoides reduz a produção de fatores neurotróficos explicando os achados de diminuição do volume hipocampal encontrados em pacientes com depressão<sup>22-24</sup>.

#### **4.4.2. Fatores Clínicos:**

Existem, também, fatores clínicos que predisõem um determinado indivíduo a desenvolver DRT. De entre estes, destaca-se a idade avançada como preditor de má resposta clínica ao tratamento antidepressivo, ausência de resposta a um 1º antidepressivo, a existência de comorbilidades psiquiátricas, bem como, recorrência frequente de episódios depressivos<sup>22</sup>.

#### **4.4.3. Fatores Genéticos:**

Os avanços no ramo da genética permitiram que os investigadores se debruçassem sobre a possibilidade de alterações a este nível poder motivar o desenvolvimento da DRT. Neste contexto, destaca-se os estudos realizados acerca do transportador de serotonina (5-HT) localizado no neurónio pré-sináptico com o objetivo de investigar o sistema serotoninérgico<sup>22-24</sup>. A pesquisa genética permitiu concluir que a presença de polimorfismos na região do promotor 5-HT contribui para assimetrias na resposta ao tratamento. Não obstante, é ainda de ressaltar o papel de mutações no gene TPH2<sup>22</sup>. Este gene está diretamente envolvido na síntese de serotonina sendo que alterações deste, estão presentes em 80% dos casos de depressão grave<sup>22-24</sup>.

#### **4.5. Modelos de Estadiamento:**

Com o intuito de caracterizar de forma mais rigorosa a depressão resistente ao tratamento, foram propostos vários modelos de estadiamento. De seguida irão ser mencionados vários modelos salientando as principais vantagens e desvantagens de cada um deles.

O modelo *Antidepressant Treatment History Form* (ATHF), inicialmente proposto em 1990, descreve 6 níveis (de 0 a 5) consoante o tipo de tratamentos utilizado na abordagem de DRT. Como vantagens, salienta-se o facto de ser de fácil uso, ter em conta as dosagens e duração do tratamento, bem como, o facto de diferenciar casos de depressão com e sem sintomas psicóticos. Como pontos negativos destaca-se: ausência de diferenciação entre tratamentos individuais ou tratamentos com utilização múltipla de fármacos; não ter em conta o número

total de esquemas terapêuticos utilizados como fator discriminador entre diferentes graus de DRT; o facto de não referir a utilização de psicoterapia, bem como, não incluir dados de prognóstico<sup>19,25</sup>.

O *Thase and Rush Staging Model* (TRSM), inclui níveis de DRT que oscilam entre a ineficácia de um curso de utilização de antidepressivo até à ausência de resposta à Eletroconvulsivoterapia<sup>25</sup>. Como fator positivo ressalva-se a facilidade de aplicação desta escala em contexto clínico. No entanto, várias falhas são apontadas a este modelo, nomeadamente: o facto de não fazer referência a duração ou dosagem em cada uma das abordagens, assumir que a ausência de resposta a 2 agentes antidepressivos de diferentes classes confere um grau de maior resistência quando comparado a inexistência de resposta a 2 agentes da mesma classe (não existindo um fundamento claro na literatura que permita afirmar tal facto), não incluir esquemas de potenciação e combinação, bem como, não referir o uso de psicoterapia ou informação prognóstica<sup>19, 25</sup>.

O modelo *European Staging Model* (ESM), proposto em 1999, propõe a diferenciação de casos de depressão resistente ao tratamento em 3 grupos: doentes que não apresentam resposta clínica, casos de depressão resistente ao tratamento e depressão resistente crónica<sup>19</sup>. Como principais pontos positivos desta ferramenta, destacam-se a inclusão de critérios de duração do tratamento e a não hierarquização de eficácia de classes de agentes antidepressivos. As desvantagens desta escala incluem o facto de não mencionar o uso de psicoterapia, assumir que a utilização de 2 agentes antidepressivos de classes diferentes têm uma maior eficácia do que 2 agentes antidepressivos da mesma classe, utilizar uma diferenciação não unificada entre resistência ao tratamento e depressão resistente crónica, sendo que, esta última pode ser considerada como o estágio 6 da DRT<sup>19</sup>.

Outras propostas têm surgido incluindo o método de estadiamento do *Massachusetts General Hospital Staging* (MGH-s) onde se ressalva a inclusão da otimização do tratamento farmacológico e número de regimes terapêuticos previamente instituídos<sup>25</sup>.

Como vantagens, destacam-se a menção de várias técnicas farmacológicas de abordagem da DRT (otimização, potenciação e combinação) como critério, bem como, a ausência de uma diferenciação entre os diferentes fármacos antidepressivos. Considera-se como desvantagens a ausência de uma diferenciação entre otimização e potenciação/combinação existindo estudos robustos que comprovam uma maior eficácia destas últimas duas abordagens<sup>19,25</sup>.

O *Maudsley Staging Model* (MSM) propõe a caracterização da DRT através de um *score* que varia entre 3 e 15 mediante a aplicação de 5 parâmetros<sup>25</sup>. Caso a pontuação resultante da aplicação da tabela varie entre 3 e 6 considera-se que estamos perante um caso ligeiro, entre 7 e 10 um

caso moderado e caso a pontuação seja igual ou superior a 11 estaremos perante um caso severo<sup>19</sup>. As vantagens deste método são várias, nomeadamente, não existir uma diferenciação entre a troca de antidepressivos da mesma classe e de classes diferentes; incluir informação clínica da duração e severidade da doença, bem como, ser um método de fácil aplicação clínica. As limitações deste método incluem a exclusão de estratégias de otimização e combinação. Os autores da escala sugeriram ainda a incorporação do nível de limitação funcional e fatores de stress psicossocial como ponto a melhorar na mesma<sup>19</sup>.

A aplicação da escala MSM permitiu, segundo uma revisão de literatura, prever casos de depressão resistente ao tratamento em 85.5% dos casos. É ainda possível verificar que os *scores* obtidos nesta escala apresentam validade como preditores do *outcome* clínico pela existência de uma associação positiva linear entre os resultados da escala e a ausência de remissão no futuro<sup>19</sup>.

## **4.6. Estratégias Terapêuticas:**

### **4.6.1. Terapêuticas Farmacológicas:**

#### **4.6.1.1. Otimização**

A persistência de sintomas após início da terapêutica antidepressiva é um fenómeno comum no tratamento da depressão, não sendo uma razão válida para abandonar o fármaco inicialmente prescrito<sup>26</sup>. De facto, uma reavaliação clínica após um período de cerca de 4 semanas por forma a descartar um caso de pseudo-resistência deverá ser a estratégia a adotar, sendo de seguida recomendável a manutenção do fármaco antidepressivo na dose máxima tolerável por um período de 2-4 semanas podendo a duração ser ampliada para 8 semanas (em casos de resposta tardia)<sup>26</sup>.

Caso esta estratégia não surta efeito, podemos optar por uma abordagem de potenciação, combinação ou substituição, não estando preconizada uma ordem sequenciada destes regimes terapêuticos<sup>26</sup>.

#### **4.6.1.2. Potenciação**

A potenciação é uma abordagem farmacológica que se baseia na associação de fármacos não antidepressivos ao fármaco inicial com o objetivo de melhorar a sua ação. Esta modalidade revela vantagens em relação à substituição pelo facto de não carecer da existência de um período de transição entre o esquema prévio e o esquema ajustado<sup>27</sup>. A utilização de um regime de terapia múltipla inerente à prática da potenciação apresenta a desvantagem de interações

medicamentosas e possíveis efeitos secundários que podem afetar a adesão terapêutica<sup>27</sup>. Os principais fármacos utilizados neste contexto são: o lítio, antipsicóticos de segunda geração e a triiodotironina (T3). Destes, apenas o lítio e os antipsicóticos atípicos estão incluídos nas orientações do *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*<sup>27</sup>.

#### **Lítio:**

O lítio é um fármaco enquadrado como estabilizador de humor sendo que o início da sua utilização na área da Psiquiatria remonta a meados do século XX<sup>28</sup>

A evidência mais clara do sucesso da utilização do lítio como co-adjuvante provem de estudos realizados com antidepressivos tricíclicos<sup>28</sup>, estando limitada a evidência científica no âmbito da sua utilização como potenciador de classes de fármacos antidepressivos de primeira linha, tais como, SSRIs ou SRNIs<sup>27,28</sup>

Estudos de Buman *et al.* demonstraram que a utilização de lítio como fármaco potenciador de citalopram resultou numa resposta de 60% comparada com uma resposta de 14% com a utilização de placebo<sup>29</sup>. Os resultados do estudo STAR\*D relativamente à integração do lítio com o citalopram revelaram um benefício de apenas 14% em relação ao placebo, sendo que a baixa dosagem utilizada poderá explicar estes resultados<sup>17</sup>

O lítio apresenta como característica vantajosa o efeito de diminuir o risco de suicídio, sendo este um dado especialmente importante em casos de DRT<sup>28</sup>. No entanto, as múltiplas interações medicamentosas, assim como, o risco de toxicidade associado a este estabilizador de humor, implicam uma monitorização frequente dos níveis séricos deste fármaco<sup>27</sup>.

#### **Triiodotironina (T3):**

Os níveis séricos de hormonas tiroideias desempenham um papel fundamental na regulação do humor motivando a exploração destes compostos como meio terapêuticos para a DRT<sup>30</sup>. Ao contrário da terapêutica utilizada no hipotiroidismo, na potenciação utiliza-se a forma T3 por esta apresentar efeito no Sistema Nervoso Central<sup>30</sup>. Existem alguns ensaios clínicos que sugerem resultados promissores da utilização da T3 como agente potenciador de Antidepressivos Tricíclicos (TCA), sendo a evidência relativa à potenciação de ISRS ou IRSN limitada<sup>30</sup>. O estudo STAR\*D revelou uma ausência de diferenças significativas comparativamente aos resultados do lítio neste contexto<sup>17, 30</sup>.

A utilização de triiodotironina apresenta, em relação ao lítio, a vantagem de ser mais bem tolerada e requerer menor monitorização clínica<sup>26, 30</sup>.

### **Antipsicóticos de 2ª geração:**

Os antipsicóticos de 2ª geração contrastam com o lítio e a T3 pelo facto de a investigação da sua utilização como potenciadores abranger estudos de larga escala com fármacos antidepressivos de primeira linha (SSRIs e SRNIs). Estes estudos demonstram, através de comparação com placebo, que os antipsicóticos atípicos em doses baixas potenciam a ação de SSRIs e SRNIs<sup>26, 27</sup>. O mecanismo através do qual estes fármacos atuam como potenciadores não está ainda completamente estabelecido, assumindo-se que o efeito, já estabelecido, dos antipsicóticos atípicos sobre os recetores de serotonina possa estar na base dessa ação<sup>26,27</sup>.

De entre esta classe, a quetiapina, o aripiprazol, a olanzapina e a risperidona são os fármacos que apresentam melhores resultados como potenciadores de antidepressivos na DRT. O aripiprazol, a quetiapina e a olanzapina com fluoxetina, receberam a aprovação da FDA como estratégias de potenciação<sup>27</sup>.

#### **4.6.1.3. Combinação**

A combinação reflete a associação de fármacos antidepressivos ao fármaco antidepressivo previamente utilizado com o objetivo de obter uma ação sinérgica. À semelhança da potenciação, apresenta como fator positivo não necessitar de um período de transição, porém apresenta também como fatores negativos a possibilidade de interação farmacológica e consequente existência de efeitos secundários indesejados que poderão condicionar a adesão à terapêutica<sup>20,26</sup>. No âmbito da combinação, os SSRIs e SRNIs deverão ser combinados com fármacos como o bupropiom (inibidor de recaptção de dopamina e noradrenalina) e a mianserina ou mirtazapina (ambos antagonistas dos recetores alfa 2)<sup>26</sup>.

#### **4.6.1.4. Substituição**

Esta abordagem consiste na substituição do fármaco antidepressivo utilizado por outro fármaco antidepressivo de outra classe ou da mesma classe<sup>31</sup>. A substituição entre antidepressivos da mesma classe não aparenta apresentar vantagens<sup>31</sup>. Contudo, diversos estudos apontam no sentido de existência de uma melhoria significativa dos resultados após troca para um antidepressivo de uma classe diferente<sup>21</sup>. Thase *et al.* e Peselow *et al* examinaram a substituição de SSRIs/SRNIs por TCA após um tratamento inicial não efetivo, tendo registado uma melhoria de 44-73% após a troca de classes<sup>21</sup>. É ainda possível verificar estudos onde foram reportados resultados de melhorias de cerca de 60% após a troca de um TCA para um inibidor da monoamina oxidase (IMAO)<sup>21</sup>. A ausência de interações farmacológicas por evicção de

fenómenos de polimedicação é uma das vantagens da substituição, sendo que, a necessidade de acautelar a existência de um período de transição reflete uma das desvantagens<sup>21,26</sup>.

#### **4.6.2) Psicoterapia:**

As abordagens psicoterapêuticas podem ser utilizadas em contexto de co-adjuvância com terapêuticas somáticas ou farmacológicas (sendo o contexto ideal) ou isoladamente quando várias intervenções foram utilizadas previamente. A utilização de psicoterapia como agente potenciador da terapêutica instituída é suportada por vários estudos<sup>33,34</sup>. Apesar de existirem vários tipos de abordagem dentro desta modalidade terapêutica os estudos ainda não demonstraram a existência de diferenças significativas<sup>11</sup> entre estes tipos sendo que os mais estudados até ao momento são a terapia interpessoal (TIP) e a terapia cognitivo-comportamental (TCC)<sup>11,12</sup>. Destas, a TCC parece apresentar efeitos benéficos a médio e longo prazo (12 e 36 meses respetivamente) na diminuição do *score* de depressão após o evento agudo inicial<sup>12</sup>.

#### **4.6.3) Técnicas de estimulação cerebral:**

##### **4.6.3.1) Não invasivas:**

##### **Eletroconvulsivoterapia:**

A Eletroconvulsivoterapia (ECT) consiste na indução de convulsões tónico-clónicas generalizadas, baseada na aplicação de uma corrente elétrica no paciente, enquanto o mesmo se encontra sob o efeito de anestesia. Apesar do mecanismo de ação desta técnica não encontrar consenso dentro da comunidade científica, pensa-se que, a indução de convulsões tenha um papel estimulador da neurogênese, em particular ao nível do hipocampo<sup>11, 35, 37</sup>.

Nesta técnica, colocam-se 2 elétrodos bilaterais (bitemporais) ou unilaterais (temporal e parietal). Esta última, exhibe menos efeitos cognitivos adversos, sendo a estratégia inicial na prática de ECT. No entanto, não está ainda completamente esclarecido a ausência de uma diferença na eficácia de cada uma das técnicas, pelo que, ainda se observa que alguns profissionais recorrem à colocação bilateral (temporal ou frontal) quando a abordagem unilateral não se revela eficaz<sup>11, 36, 37</sup>.

O número e frequência de sessões de ECT vai depender do contexto da doença e da resposta verificada. Normalmente, o total de uma terapêutica de ECT são 6 a 12 sessões estando a periodicidade utilizada dependente do posicionamento dos elétrodos adotado. No posicionamento unilateral dos elétrodos o procedimento é efetuado 3 vezes por semana, enquanto, no posicionamento bilateral essa frequência decresce para 2 vezes por semana. A

monitorização constitui também uma parte importante do procedimento sendo que, durante a sua realização devem ser monitorizadas: a atividade elétrica cerebral (através de um eletroencefalograma, a atividade elétrica cardíaca (com recurso a um Eletrocardiograma) e a atividade elétrica dos nervos periféricos (através de um Eletromiograma)<sup>11, 36, 37</sup>.

Como efeitos secundários relativos a esta técnica salientam-se: a nível cardiovascular, alterações hemodinâmicas durante e após a sessão que podem condicionar episódios de taquicardia, hipertensão arterial e assistolia; a nível somático, a ocorrência de cefaleias é o efeito mais comum após uma sessão de ECT, sendo estas controladas com a toma de ibuprofeno; a nível cognitivo, é comum a experiência de amnésia tanto anterógrada como retrógrada, sendo estes sintomas transitórios; e a nível músculo-esquelético, podem ainda ser registadas fraturas (existindo um risco aumentado em doentes com osteoporose)<sup>11</sup>.

Existem diversos estudos que remetem à ideia da ECT ser a abordagem mais eficaz no tratamento da depressão major com taxas de remissão na ordem dos 70 a 90% perfilando-se como uma abordagem terapêutica mais eficaz do que a farmacoterapia<sup>11, 36, 39</sup>. A eficácia demonstrada, contrasta com o estigma da opinião pública devido a más práticas utilizadas no passado<sup>38, 39</sup>. No entanto, o reconhecimento das limitações da psicofarmacologia e os seus efeitos secundários aliados à segurança devido à modernização dos dispositivos utilizados na ECT tem auxiliado a ultrapassar esta dificuldade. Hoje em dia, a ECT é uma técnica rápida e segura e, com o uso de anestesia, totalmente indolor e confortável para o doente<sup>38</sup>.

### **Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva:**

A Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (rTMS) é uma técnica desenvolvida recentemente e que tem como o seu mecanismo de ação a geração de uma corrente elétrica através de alternância de campos magnéticos por forma a estimular os neurónios da superfície cortical propagando-se a estruturas subcorticais<sup>21</sup>.

É assumida a diminuição da atividade do córtex pré-frontal esquerdo em casos de depressão sendo que estas áreas estão acessíveis à estimulação por rTMS<sup>21, 40</sup>.

A eficácia da rTMS é atestada em várias meta-análises estando o seu uso como terapêutica de DRT aprovado em grande parte das nações do mundo, tal como, Canadá, Estados Unidos da América, países da Europa, Austrália e Israel<sup>21, 40</sup>. A utilização desta técnica está reservada a casos de tratamento agudo de depressão *major* que não tenham exibido resposta a, pelo menos, 1 fármaco antidepressivo<sup>21</sup>. O esquema terapêutico atual, consiste num período de cerca de 6 semanas, de 5 sessões de rTMS semanais<sup>21</sup>

## **Magnetoconvulsivoterapia**

Na Magnetoconvulsivoterapia (MST), uma descarga magnética poderosa e repetitiva induz uma atividade síncrona focal numa estrutura-alvo da região cortical, que depois se espalha criando uma convulsão generalizada semelhante ao que acontece na ECT<sup>21, 41</sup>.

São necessárias várias sessões para ser obtida uma melhoria clínica significativa. Comparativamente à ECT, a MST tem a vantagem de ser um procedimento mais focal, pelo que, acarreta menos efeitos adversos. Neste âmbito, estudos realizados com a MST, revelaram que o score cognitivo após tratamento manteve-se inalterado, registando-se apenas ligeiras alterações na memória autobiográfica que se revelaram temporárias<sup>21, 41</sup>.

### **4.6.3.2. Invasivas**

#### **Estimulação Cerebral profunda**

Na estimulação cerebral profunda (DBS) é implantado, através de neurocirurgia, um elétrodo no cérebro com um alvo específico que se pretende ativar ou inativar<sup>41, 42</sup>. Este elétrodo é estimulado repetitivamente por um gerador de corrente que se encontra alojado na parede torácica<sup>41, 42</sup>.

As estruturas-alvo identificadas na DRT são: o núcleo *accumbens*, cápsula ventral, corpo estriado e córtex cingulado subcaloso (SCC). Os resultados desta técnica na DRT são ainda pouco extensos, no entanto, DBS de alta dose direcionado ao SCC reporta resultados animadores, atingindo uma taxa resposta de 92%, dois anos após implantação do elétrodo<sup>21, 41, 42</sup>.

#### **Estimulação Nervo Vago**

O facto de se acreditar que a estimulação do nervo vago (VNS) tem implicações a nível das várias networks cerebrais está na base para a utilização desta técnica na DRT. Esta técnica requer a implantação cirúrgica ou transcutânea de um sistema na região do tórax que emita pulsos a um elétrodo localizado no nervo vago esquerdo, estimulando este último<sup>41, 43</sup>. A VNS está aprovada para o tratamento de depressões resistentes ao tratamento que já foram intervencionadas com, pelo menos, 4 fármacos antidepressivos diferentes<sup>41, 43</sup>.

A taxa de resposta da técnica apresenta uma evolução temporal crescente de acordo com o tempo de estimulação desde o 1º mês até ao final do 1º ano (15% e 53%, respetivamente)<sup>41, 43</sup>

#### **4.6.4. Novas terapêuticas**

##### **Cetamina e Escetamina:**

Inicialmente estudada como um psicomimético, a cetamina tem emergido como um possível novo tratamento para DRT multiplicando-se os ensaios clínicos realizados neste âmbito<sup>44, 45</sup>.

Os efeitos antidepressivos desta substância são experienciados em apenas cerca de 3 horas após infusão intravenosa (enquadrando-a como um antidepressivo de rápida ação) e com uma duração de aproximadamente 5 a 7 dias<sup>44, 45</sup>. A cetamina deve ser utilizada preferencialmente em casos onde se verifique ansiedade como comorbilidade psiquiátrica<sup>44, 45</sup>.

As formulações mais estudadas no contexto destas substâncias são a escetamina intranasal coadministrada com um antidepressivo recentemente iniciado ou administração de cetamina intravenosa em monoterapia. A literatura regista resultados positivos e consistentes, atestando a segurança e eficácia do uso destes compostos como antidepressivos de rápida ação, existindo, porém, a limitação de não estarem estudados a longo termo<sup>44, 45</sup>.

##### **Psilocibina:**

A psilocibina é um composto isolado a partir de cogumelos alucinogénios que tem evidenciado resultados animadores na área da terapêutica da DRT<sup>21</sup>. Segundo um pequeno ensaio realizado, a utilização de psilocibina em doses elevadas (25mg) demonstrou um aumento em cerca de 58% na eficácia do tratamento de DRT<sup>21, 46</sup>. O mecanismo de atuação desta substância como agente antidepressivo prende-se com o facto de, ao ser metabolizado, originar psilocina que é um agonista parcial dos recetores de serotonina<sup>21, 46</sup>. Não obstante, estudos apontam que a psilocibina tem a vantagem de alterar circuitos neuronais e estruturas cerebrais afetados pela depressão, tal como, a *default-mode network* e a amígdala<sup>46</sup>.

##### **Anti-inflamatórios:**

A inflamação parece ter o seu papel de relação com a depressão cada vez mais estabelecido. No centro desta temática encontram-se as citocinas inflamatórias e a Proteína C-reativa (PCR) (parâmetros que traduzem inflamação) como elementos que se encontram elevados em casos de depressão e especificamente na DRT<sup>21</sup>. Os inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2) foram os primeiros anti-inflamatórios a serem investigados como agentes de potenciação para tratamento da DRT pelo facto de bloquearem a produção de prostaglandinas (tipicamente elevadas em casos de DRT)<sup>21</sup>. Recentemente, tem sido oferecido destaque ao infliximab (da classe de anti-TNF) em pacientes com níveis elevados de PCR verificando-se que o infliximab é

eficaz em pacientes com níveis desta proteína elevados, não surtindo efeito em depressões onde este marcador se encontra nos parâmetros de normalidade<sup>21</sup>.

#### **4.7. Consequências:**

Os doentes diagnosticados com PDM que não atingem remissão apresentam um risco acrescido de suicídio. Na verdade, estima-se que 1 em cada 3 pacientes com depressão resistente ao tratamento irá cometer uma tentativa de suicídio durante a sua vida<sup>47</sup>.

A repercussão económica é também assinalável. Em 2000, nos EUA, foram gastos cerca 24 mil milhões de euros em cuidados de saúde relacionados a pacientes com depressão. De facto, indivíduos com DRT são mais suscetíveis de serem hospitalizados e contam com cerca de 81.5% de custos maiores do que os pacientes com depressões não resistentes ao tratamento<sup>24</sup>.

Relativamente a repercussões a nível social, pacientes com DRT sofrem de inadaptação social e falta de envolvimento nas atividades coletivas, bem como, diminuição de prazer sexual. Não obstante, o rendimento no local de trabalho é diminuído pelo decréscimo de capacidade em executar tarefas cognitivas<sup>24</sup>.

## 5. CONCLUSÃO:

A DRT é uma condição com um impacto assinalável pelo número de pessoas que afeta e pelas consequências que condiciona àqueles que dela padecem. Tal magnitude contrasta com a ausência de uniformidade em várias dimensões desta patologia.

Desde logo, é de salientar a ausência de uma adoção universal de uma definição quanto ao conceito de depressão resistente ao tratamento. Não obstante, destaca-se também a inexistência de concordância quanto ao modelo de estadiamento a utilizar. A existência de homogeneidade destes conceitos é fundamental para viabilizar uma comunicação e comparação entre diferentes ensaios clínicos mais eficaz e permitir retirar conclusões mais robustas dos ensaios clínicos realizados.

As abordagens terapêuticas da DRT são variadas e incluem desde esquemas farmacológicos, a terapêuticas de índole somático. A existência de *guidelines* no tratamento de PDM poderá orientar o clínico no sentido da melhor abordagem no tratamento da DRT, no entanto, urge a necessidade de implementação de orientações clínicas específicas para o tratamento de casos de depressão resistente. De referir, neste contexto, o surgimento de novas terapêuticas, tais como, a escetamina intranasal ou a psilocibina, que têm demonstrado resultados promissores como possíveis alternativas terapêuticas. Contudo, dada a natureza recente da utilização destas substâncias, ainda não estão disponíveis estudos multicêntricos suficientemente robustos que permitam delinear esquemas terapêuticos seguros e eficazes, existindo, portanto, um longo caminho a percorrer.

## 6. BIBLIOGRAFIA:

- [1] American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.).
- [2] Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>.
- [3] Filatova, E. V., Shadrina, M. I., & Slominsky, P. A. (2021). Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. *Cells*, 10(6), 1283.
- [4] World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>.
- [5] Yang, L., Zhao, Y., Wang, Y., Liu, L., Zhang, X., Li, B., & Cui, R. (2015). The effects of psychological stress on depression. *Current neuropharmacology*, 13(4), 494-504.
- [6] Li, M., D'Arcy, C., & Meng, X. (2016). Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: Systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*, 46(4), 717-730. doi:10.1017/S0033291715002743
- [7] McEwen, B.S. and Magarinos, A.M. (2001), Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 16: S7-S19. <https://doi.org/10.1002/hup.266>
- [8] Jillian E. Hardee, James C. Thompson, Aina Puce, The left amygdala knows fear: laterality in the amygdala response to fearful eyes, *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, Volume 3, Issue 1, March 2008, Pages 47–54, <https://doi.org/10.1093/scan/nsn001>
- [9] Hasler, G., Fromm, S., Carlson, P. J., Luckenbaugh, D. A., Waldeck, T., Geraci, M., ... & Drevets, W. C. (2008). Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects. *Archives of general psychiatry*, 65(5), 521-531.
- [10] Artigas, F. (2013). Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacology & therapeutics*, 137(1), 119-131.
- [11] Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., ... & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-20.
- [12] Thom R, Silbersweig DA, Boland RJ. Major Depressive Disorder in Medical Illness: A Review of Assessment, Prevalence, and Treatment Options. *Psychosom Med.* 2019 Apr;81(3):246-255. doi: 10.1097/PSY.0000000000000678. PMID: 30720699.

- [13] Kennedy SH, Giacobbe P. Treatment resistant depression—advances in somatic therapies. *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19(4):279–287. doi:10.1080/10401230701675222
- [14] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905–1917. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1905
- [15] Bergfeld, I. O., Mantione, M., Figeo, M., Schuurman, P. R., Lok, A., & Denys, D. (2018). Treatment-resistant depression and suicidality. *Journal of affective disorders*, 235, 362-367.
- [16] Gaynes, Bradley N., et al. "Defining treatment-resistant depression." *Depression and anxiety* 37.2 (2020): 134-145.
- [17] Sinyor, Mark, Ayal Schaffer, and Anthony Levitt. "The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\* D) trial: a review." *The Canadian Journal of Psychiatry* 55.3 (2010): 126-135.
- [18] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHM). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression; EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 2 previously (CPMP/EWP/518/97, Rev. 1); European Medicines Agency:Amsterdam, The Netherlands, 2013
- [19] Ruhé H.G., van Rooijen G., Spijker J., et al. (2012) Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 137:35.
- [20] Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 6:16-22. PMID: 16848672.
- [21] Voineskos, Daphne, Zafiris J. Daskalakis, and Daniel M. Blumberger. "Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies." *Neuropsychiatric disease and treatment* 16 (2020): 221.
- [22] Murphy, Jenifer A., Jerome Sarris, and Gerard J. Byrne. "A review of the conceptualisation and risk factors associated with treatment-resistant depression." *Depression research and treatment* 2017 (2017).23.
- [24] Gaynes, Bradley. "Assessing the risk factors for difficult-to-treat depression and treatment-resistant depression." *The Journal of clinical psychiatry* 77 (2016): 4-8.
- [25] Murphy, Jenifer A., Jerome Sarris, and Gerard J. Byrne. "A review of the conceptualisation and risk factors associated with treatment-resistant depression." *Depression research and treatment* 2017 (2017).
- [26] Cowen, Philip, Paul Harrison, and Tom Burns. *Shorter Oxford textbook of psychiatry*. Oxford university press, 2012.

- [27] -> Zhou, Xinyu, et al. "Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis." *The Journal of clinical psychiatry* 76.4 (2015): 3423.
- [28] Cipriani, Andrea, et al. "Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis." *Bmj* 346 (2013).
- [29] Baumann, Pierre, et al. "A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation." *Journal of clinical psychopharmacology* 16.4 (1996): 307-314.
- [30] Kelly, Tammas F., and Daniel Z. Lieberman. "Long term augmentation with T3 in refractory major depression." *Journal of affective disorders* 115.1-2 (2009): 230-233.
- [31] Papakostas, George I., Maurizio Fava, and Michael E. Thase. "Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within-versus across-class switches." *Biological psychiatry* 63.7 (2008): 699-704.
- [32] Thase, Michael E., et al. "Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression." *Archives of General Psychiatry* 59.3 (2002): 233-239.
- [33] Souery, Daniel, et al. "Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study." *The Journal of clinical psychiatry* 68.7 (2007): 2761.
- [34] Newton-Howes, Giles, et al. "Influence of personality on the outcome of treatment in depression: systematic review and meta-analysis." *Journal of personality disorders* 28.4 (2014): 577-593.
- [35] Madsen, Torsten M., et al. "Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy." *Biological psychiatry* 47.12 (2000): 1043-1049.
- [36] Hermida, Adriana P., et al. "Electroconvulsive therapy in depression: current practice and future direction." *Psychiatric Clinics* 41.3 (2018): 341-353.
- [37] Kato, Nobuo. "Neurophysiological mechanisms of electroconvulsive therapy for depression." *Neuroscience research* 64.1 (2009): 3-11.
- [38] Caldas de Almeida JM, Xavier M, Cardoso G, et al. Estudo epidemiológico nacional de saúde mental: 1º relatório. Lisboa: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa. 2013:26–9
- [39] Sackeim HA. Central issues regarding the mechanisms of action of electroconvulsive therapy: directions for future research. *Psychopharmacol Bull.* 1994;30(3):281–308.

- [40] Pandarakalam, James Paul. "Challenges of treatment-resistant depression." *Psychiatria Danubina* 30.3 (2018): 273-284.
- [41] Holtzheimer, Paul E. "Advances in the management of treatment-resistant depression." *Focus* 8.4 (2010): 488-500.
- [42] Kennedy, S. H. "Deep brain stimulation for treatment-resistant depression." *Neuron* 45.5 (2005): 651-660.
- [43] Afonso P., Figueira M.L., Sampaio D. (2014). Manual de Psiquiatria Clínica. LIDEL
- [44] McIntyre, Roger S., et al. "The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: a meta-analysis." *Journal of Affective Disorders* 276 (2020): 576-584.
- [45]. Papakostas, George I., et al. "Efficacy of esketamine augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis." *The Journal of clinical psychiatry* 81.4 (2020): 6603.
- [46]. Ling, Susan, et al. "Molecular Mechanisms of Psilocybin and Implications for the Treatment of Depression." *CNS drugs* (2021): 1-14.
- [47]. Bergfeld, Isidor O., et al. "Treatment-resistant depression and suicidality." *Journal of affective disorders* 235 (2018): 362-367.