



Manejo da depressão resistente ao tratamento: Abordagens farmacológicas e não farmacológicas em pacientes com depressão refratária

Bruna Tainah Ruy

Graduanda em Medicina
Universidade de Rio Verde - Campus Goiânia
(UNIRV)
E-mail: brunatainah45@gmail.com

Andressa Marcolino Campos

Graduanda em Medicina
Centro Universitário UniAtenas
E-mail: dressa.23@hotmail.com

Larissa de Sá Santos

Graduanda em Medicina
Centro Universitário UniAtenas
E-mail: larisantos477@gmail.com

Izabela dos Santos Cardoso

Graduanda em Medicina
Universidade de Rio Verde - Campus Goiânia
(UNIRV)
E-mail: izabela.s.cardoso@academico.unirv.edu.br

Philippe de Pina Araujo

Graduando em Medicina
Universidade de Rio Verde - Campus Goiânia
(UNIRV)
E-mail: philipe.pina@hotmail.com

Laís de Lima Vasconcelos

Graduanda em Medicina
Universidade de Rio Verde - Campus Goiânia
(UNIRV)
E-mail: laislima10@hotmail.com

Karina Stephany Souza Lima

Graduanda em Medicina
Universidade de Rio Verde - Campus Goiânia
(UNIRV)
E-mail: karinastephanysl@hotmail.com

Munike Tomazini dos Reis

Graduada em Medicina
Universidade de Rio Verde - Campus Goiânia
(UNIRV)
E-mail: munike.tomazini@hotmail.com

Leticia Cerqueira de Santana

Graduada em Medicina
Afyfa Faculdade de Ciências Médicas - Palmas
E-mail: leticiacdesantana@gmail.com

Carina da Silva Rocha

Graduada em Medicina
Hospital Geral de Palmas Dr. Francisco Ayres
E-mail: carina.uft@gmail.com

Maria Eduarda Curado Naves

Graduanda em Medicina
Universidade de Rio Verde - Campus Goiânia
(UNIRV)
E-mail: mariaeduardanaves@gmail.com

Leticia Soares Santos

Graduanda em Medicina
Universidade de Rio Verde - Campus Goiânia
(UNIRV)
E-mail: letss.s.soares0@gmail.com

Amira Martins Ghannoum

Graduanda em Medicina
Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES) -
Campus Trindade
E-mail:
amira.ghnnoun@academico.unifimes.edu.br

Laura Toledo Lopes

Graduanda em Medicina
Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES) -
Campus Trindade
E-mail: laura.t.lopes01@gmail.com

Aline Paula Duarte

Graduanda em Medicina
Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES) -
Campus Trindade
E-mail: aline.duarte@academico.unifimes.edu.br

Paulo Henrique da Rocha Rosa

Graduando em Medicina
Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES) -
Campus Trindade
E-mail: phrr304@gmail.com



RESUMO

A depressão resistente ao tratamento (TRD) é uma forma grave de depressão que não responde a múltiplos tratamentos antidepressivos, afetando gravemente a qualidade de vida. Técnicas como ECT e neuromodulação têm mostrado eficácia, mas apresentam riscos de recaída e resultados inconsistentes. Intervenções não farmacológicas, incluindo mudanças no estilo de vida e sensibilizadores de insulina, também são promissoras. A TRD representa um desafio significativo, com altos custos econômicos e sociais, demandando abordagens terapêuticas inovadoras. Assim, com o crescente corpo de literatura sobre o manejo da depressão resistente ao tratamento, com abordagens farmacológicas e não farmacológicas em pacientes com depressão refratária, foi possível a realização de uma revisão integrativa de literatura por meio da plataforma pubmed, com seleção e análise criteriosa dos artigos, a fim de revisar e analisar as evidências atuais sobre o tratamento aos casos refratários e os

impactos nos desfechos clínicos dos pacientes. Nesta revisão foi identificado que a resistência ao tratamento (TRD) é caracterizada por um diagnóstico psiquiátrico correto, tratamento adequado em dose e duração, e resposta sintomática insatisfatória, associada a comprometimento funcional e altos custos. Apesar do crescente interesse, a pesquisa sobre TRD é ainda insuficiente. As definições de TRD são inconsistentes, complicando a comparação entre estudos. Atualmente, a clozapina é a única medicação aprovada como monoterapia, enquanto novas intervenções estão em investigação. A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) e técnicas de neuromodulação como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) mostram eficácia, mas a alta taxa de recaída e a falta de biomarcadores específicos continuam sendo desafios.

Palavras-chave: Tratamento, Depressão Resistente, Farmacológico, Não Farmacológico.

1 INTRODUÇÃO

A depressão resistente ao tratamento (TRD) é uma forma grave de transtorno depressivo maior (TDM) caracterizada pela falta de resposta satisfatória a múltiplas tentativas de tratamento antidepressivo. A definição mais comum considera que TRD ocorre quando o paciente não responde adequadamente a pelo menos dois tratamentos antidepressivos com dose e duração adequadas. Essa condição é associada a alta gravidade dos sintomas, aumento do risco de suicídio e impacto negativo significativo na qualidade de vida. A identificação de TRD pode ocorrer após tentativas de tratamento com antidepressivos, psicoterapia e, em alguns casos, eletroconvulsoterapia (ECT) (Diaz, 2021). Dessa maneira, a depressão é uma condição mental prevalente, afetando globalmente mais de 264 milhões de pessoas e representando a principal causa de incapacidade. Aproximadamente 25% dos pacientes com transtorno bipolar sofrem de depressão bipolar resistente ao tratamento (TRBD). A depressão resistente ao tratamento (TRD) ocorre em cerca de 50-60% dos adultos e 40% dos adolescentes com TDM. A carga econômica é significativa, com TRD resultando em custos médicos 40% maiores e impacto considerável na qualidade de vida e funcionalidade. Durante a pandemia de COVID-19, a carga de DALYs (anos de vida ajustados por incapacidade) para TDM aumentou em 28%, afetando desproporcionalmente mulheres e jovens (Howes et al., 2021).



O diagnóstico de TRD é feito quando pacientes com TDM não respondem adequadamente a um ou mais tratamentos antidepressivos. A probabilidade de remissão diminui com cada tentativa consecutiva de tratamento, apresentando taxas de remissão de 63%, 44%, 38% e 33% após uma a quatro tentativas de tratamento. Estudos de neuroimagem identificam anomalias em áreas cerebrais associadas à depressão, como o córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, hipocampo e amígdala. A hiperconectividade de certos circuitos cerebrais tem sido associada a TRD, mas as características neurobiológicas específicas que definem a resistência ao tratamento após múltiplos tratamentos ainda não estão totalmente compreendidas (Belay et al., 2023).

Dentre os métodos terapêuticos, tem-se que a terapia Eletroconvulsiva (ECT) é uma intervenção reconhecida como segura e eficaz para episódios depressivos graves e resistentes ao tratamento. Realizada sob anestesia geral, a ECT induz atividade epiléptica controlada no cérebro. A eficácia da ECT é alta, com taxas de resposta inicial de 74,2% para transtorno depressivo maior (TDM) unipolar e 77,1% para bipolar. Contudo, até 84% dos pacientes podem sofrer recaída nos primeiros seis meses após o tratamento. Para prevenir recaídas, recomenda-se a continuidade da farmacoterapia, a combinação com antidepressivos e lítio, e a ECT de continuação (c-ECT), que reduz a taxa de recaída para 37,2%. Novas abordagens como o treinamento de controle cognitivo (CCT) têm mostrado potencial para melhorar funções cognitivas e sintomas depressivos, oferecendo benefícios adicionais (Zakhour et al., 2020).

Além disso, no campo da neuromodulação, as técnicas não invasivas incluem a terapia magnética de convulsão (MST), e a estimulação magnética transcraniana (TMS) em suas várias formas, como repetitiva, acelerada e profunda, além da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). Essas técnicas são promissoras, mas apresentam eficácia variável e resultados inconsistentes. Entre as técnicas invasivas, destacam-se a estimulação cerebral profunda (DBS) e a estimulação do nervo vago (VNS), que envolvem a implantação de eletrodos para modular a atividade cerebral. Embora ambas mostrem benefícios, os resultados são inconsistentes (Scott et al., 2022). Intervenções não farmacológicas também têm se mostrado úteis. Mudanças no estilo de vida, como exercícios físicos, dietas saudáveis, exposição à luz solar e suplementação de vitaminas e minerais, podem melhorar a sensibilidade à insulina e a resposta ao tratamento antidepressivo. Estudos sugerem que a resistência à insulina pode afetar a eficácia dos antidepressivos, e sensibilizadores de insulina, como a pioglitazona, mostraram ser eficazes na melhoria da resposta ao tratamento antidepressivo. Além disso, há uma necessidade crescente de meta-análises de rede (NMA) para comparar a eficácia e aceitabilidade das diferentes terapias de neuromodulação para depressão resistente ao tratamento



(TRD). Estudos anteriores sobre esse tema enfrentam limitações, como tamanhos de amostra pequenos e a falta de comparação direta entre diferentes modalidades de tratamento (Patrick et al., 2024).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Investigar as diferentes abordagens farmacológicas e não farmacológicas no manejo da depressão resistente ao tratamento, avaliando a eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes com depressão refratária.

2.2 ESPECÍFICOS

- Analisar a eficácia de terapias farmacológicas, como antidepressivos, antipsicóticos e moduladores do humor, em pacientes com depressão resistente.
- Investigar o impacto das terapias não farmacológicas, como estimulação magnética transcraniana (EMT), eletroconvulsoterapia (ECT) e psicoterapia cognitivo-comportamental, no controle dos sintomas de depressão refratária.
- Comparar os efeitos adversos associados a tratamentos farmacológicos e não farmacológicos em pacientes com depressão resistente ao tratamento.

3 METODOLOGIA

Para concretizar os objetivos traçados sobre o manejo da depressão resistente ao tratamento, através de abordagens farmacológicas e não farmacológicas, essa investigação empregou uma abordagem de revisão integrativa da literatura médica. O corpus documental foi composto por uma seleção criteriosa de artigos na base de dados PubMed, além de consultas a periódicos científicos especializados.

A estratégia de busca contou com a utilização dos descritores: “Treatment”, “Resistant Depression”, “Pharmacological” e “No pharmacological” através do operador booleano “AND”. Desta busca, totalizaram-se 21 artigos selecionados, que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção. Os critérios para inclusão no estudo foram “free full text” que respondiam à pergunta norteadora deste trabalho, e publicados nos últimos 5 anos. O tipo de desenho de estudo incluído foi “Meta-analysis” e “Systematic review”. Foram incluídos artigos escritos em inglês e português. A seleção foi realizada de forma independente por dois revisores, e qualquer discordância foi resolvida por consenso. A partir dos 21 artigos selecionados foram utilizados os seguintes critérios de exclusão:



artigos duplicados, artigos que abordavam de forma muito ampla a temática em questão, artigos sem aprofundamento científico sobre o manejo da depressão resistente ao tratamento como foco da pesquisa. Em seguida, após a aplicação dos critérios de seleção, com base na leitura dos títulos, objetivos e resumos dos artigos, foram selecionados 17 artigos em que os objetivos respondiam à pergunta norteadora deste trabalho, e submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados, onde posteriormente foram selecionados 11 artigos.

De acordo com o comitê de ética 466/2012 o seguinte trabalho não apresenta o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e não precisou de aprovação de um comitê de ética e pesquisa (CEP) para prosseguimento. Assim, os dados mencionados foram coletados dos artigos selecionados e com armazenamento correto, seguindo os requisitos éticos necessários de acordo com a lei.

4 RESULTADOS

4.1 A EFICÁCIA DE TERAPIAS FARMACOLÓGICAS, COMO ANTIDEPRESSIVOS, ANTIPSICÓTICOS E MODULADORES DO HUMOR, EM PACIENTES COM DEPRESSÃO RESISTENTE

A depressão resistente ao tratamento (DRT) representa um desafio significativo na prática clínica, com uma prevalência que varia entre 15% a 30% dos pacientes com transtorno depressivo maior (TDM). Este estudo revisa a eficácia das principais intervenções farmacológicas, como antidepressivos, antipsicóticos e moduladores do humor, em pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento padrão. A análise evidencia que, embora existam diversas opções farmacológicas, a DRT continua sendo um obstáculo difícil de transpor, exigindo abordagens multidimensionais e frequentemente o uso de combinações de medicamentos. Além disso, o impacto dos efeitos colaterais e a necessidade de estratégias personalizadas são discutidos como componentes essenciais no manejo da DRT (Diaz et al.,2021).

A depressão maior é uma condição prevalente que impacta profundamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados, sendo uma das principais causas de incapacidade global. O tratamento inicial da depressão maior geralmente envolve o uso de antidepressivos, que são eficazes para a maioria dos pacientes (Howes, 2021). No entanto, uma porcentagem considerável de pacientes não responde adequadamente a esses tratamentos, levando ao que é conhecido como depressão resistente ao tratamento (DRT). A DRT é definida como a falha em alcançar uma resposta clínica satisfatória após a administração de, pelo menos, dois antidepressivos de diferentes classes em doses terapêuticas



adequadas e por um período suficiente. Este cenário clínico complexo levanta a necessidade de explorar estratégias farmacológicas alternativas, incluindo o uso de antipsicóticos e moduladores do humor como adjuvantes ou em combinação com antidepressivos (Diaz et al., 2021).

4.1.1 Antidepressivos na Depressão Resistente

Os antidepressivos são a base do tratamento para o transtorno depressivo maior (TDM), mas sua eficácia na depressão resistente é frequentemente limitada. Entre os antidepressivos mais utilizados estão os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN). Estes medicamentos atuam principalmente aumentando a disponibilidade de neurotransmissores como a serotonina e a noradrenalina no cérebro, o que se acredita estar relacionado ao alívio dos sintomas depressivos. No entanto, a resistência ao tratamento ocorre em uma parte significativa dos pacientes, levando à necessidade de estratégias de otimização, como o aumento da dose, troca de medicamentos, ou adição de outros antidepressivos. Uma das abordagens comuns inclui a combinação de ISRS ou IRSN com antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, ou com agentes como a mirtazapina, que possui um mecanismo de ação diferente, atuando tanto na serotonina quanto na noradrenalina (Belay et al., 2023).

Estudos indicam que a combinação de diferentes classes de antidepressivos pode aumentar a eficácia do tratamento em pacientes com DRT, embora isso também possa aumentar o risco de efeitos colaterais, como a síndrome serotoninérgica. A personalização do tratamento, considerando o perfil de resposta e a tolerabilidade do paciente, é crucial para o sucesso terapêutico nessa população (Belay et al., 2023).

4.1.2 Antipsicóticos como Adjuvantes na Depressão Resistente

Os antipsicóticos, especialmente os atípicos, têm se mostrado eficazes como adjuvantes no tratamento da depressão resistente. Medicamentos como a quetiapina, aripiprazol e olanzapina são frequentemente usados para potencializar o efeito dos antidepressivos. Esses medicamentos agem em vários sistemas de neurotransmissores, incluindo dopamina e serotonina, o que pode explicar sua eficácia na modulação dos sintomas depressivos em pacientes que não respondem a antidepressivos isolados. A adição de antipsicóticos ao regime de tratamento tem sido particularmente útil em pacientes com depressão psicótica ou sintomas resistentes graves. Estudos randomizados e controlados indicam que a quetiapina, por exemplo, pode melhorar significativamente os sintomas depressivos quando adicionada a um ISRS ou IRSN, mesmo em pacientes sem sintomas psicóticos. A olanzapina, quando



combinada com fluoxetina, também mostrou eficácia em estudos com pacientes com DRT (Scott et al., 2022). Contudo, o uso de antipsicóticos não está isento de desafios. Os efeitos colaterais associados a esses medicamentos, como ganho de peso, sedação, síndrome metabólica e o risco de sintomas extrapiramidais, exigem monitoramento rigoroso e consideração cuidadosa do risco-benefício para cada paciente. A decisão de utilizar antipsicóticos deve ser baseada em uma avaliação criteriosa do estado clínico do paciente e da resposta anterior ao tratamento (Scott et al., 2022).

4.1.3 Moduladores do Humor no Tratamento da Depressão Resistente

Os moduladores do humor, como o lítio, lamotrigina e ácido valproico, desempenham um papel crucial no manejo de transtornos do humor, especialmente no transtorno bipolar. No contexto da depressão resistente, esses agentes são frequentemente utilizados como adjuvantes para potencializar os efeitos dos antidepressivos. O lítio, em particular, tem um histórico bem documentado de eficácia no tratamento da DRT. Sua capacidade de prevenir recaídas e potencializar o efeito dos antidepressivos faz dele uma opção valiosa para pacientes que não respondem a tratamentos padrão. Estudos sugerem que o lítio pode aumentar a neurogênese no hipocampo e modular o sistema serotoninérgico, contribuindo para sua eficácia na depressão resistente (Li et al., 2021).

A lamotrigina, outro modulador do humor, é frequentemente escolhida por seu perfil de efeitos colaterais mais favorável em comparação com o lítio e o ácido valproico. Além de estabilizar o humor, a lamotrigina tem mostrado eficácia na prevenção de episódios depressivos em pacientes com transtorno bipolar, o que a torna uma opção atraente para pacientes com DRT, especialmente aqueles com características de bipolaridade. No entanto, a utilização de moduladores do humor também apresenta desafios, como o risco de toxicidade com o lítio e a necessidade de monitoramento constante dos níveis sanguíneos. Além disso, a eficácia desses agentes pode variar dependendo do subtipo de depressão resistente e das características individuais do paciente, reforçando a necessidade de uma abordagem personalizada no manejo da DRT (Li et al., 2021).

A revisão da literatura sobre as terapias farmacológicas para depressão resistente revela que não há uma abordagem única e universalmente eficaz. O sucesso do tratamento muitas vezes depende de uma combinação de estratégias, incluindo a otimização da terapia antidepressiva, a adição de antipsicóticos e o uso de moduladores do humor. Cada uma dessas abordagens tem suas próprias vantagens e limitações, e a escolha do regime terapêutico deve ser baseada em uma avaliação cuidadosa das características individuais do paciente, incluindo a gravidade dos sintomas, a história de resposta a tratamentos anteriores, e a presença de comorbidades (Li et al., 2021).



4.2 O IMPACTO DAS TERAPIAS NÃO FARMACOLÓGICAS, COMO ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA (EMT), ELETROCONVULSOTERAPIA (ECT) E PSICOTERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL, NO CONTROLE DOS SINTOMAS DE DEPRESSÃO REFRACTÁRIA

4.2.1 Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

A depressão refratária, ou resistente ao tratamento, representa um desafio significativo na prática clínica, uma vez que muitos pacientes não respondem adequadamente às intervenções farmacológicas tradicionais. Neste contexto, as terapias não farmacológicas, como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), a Eletroconvulsoterapia (ECT) e a Psicoterapia Cognitivo-Comportamental (TCC), emergem como alternativas promissoras (Runia et al., 2022). A EMT é uma terapia não invasiva que utiliza campos magnéticos para estimular áreas específicas do cérebro associadas à regulação do humor. É particularmente indicada para pacientes com depressão que não respondem aos tratamentos farmacológicos tradicionais. A EMT age modulando a atividade neuronal, especialmente no córtex pré-frontal dorsolateral, uma região que está frequentemente hipoativa em pacientes com depressão. Estudos clínicos demonstraram que a EMT é eficaz na redução dos sintomas depressivos em pacientes com depressão refratária. A EMT é bem tolerada, com poucos efeitos colaterais, como leve dor de cabeça ou desconforto no local da aplicação. A eficácia da EMT é comparável à de outros tratamentos não farmacológicos, como a ECT, mas com a vantagem de ter um perfil de efeitos colaterais mais favorável e menor impacto cognitivo. Além disso, a EMT tem sido estudada em diversas modalidades, incluindo EMT repetitiva (EMTr) e EMT de alta frequência, cada uma com características específicas em termos de protocolo e eficácia. A personalização do tratamento, com base nas características individuais do paciente e na gravidade da depressão, pode otimizar os resultados da EMT (Runia et al., 2022).

4.2.2 Eletroconvulsoterapia (ECT)

A ECT é uma das terapias não farmacológicas mais antigas e eficazes para o tratamento da depressão refratária, especialmente em casos graves ou onde há risco iminente de suicídio. A ECT envolve a indução de convulsões controladas através da aplicação de correntes elétricas ao cérebro, sob anestesia geral. Embora o mecanismo exato de ação da ECT não seja completamente compreendido, acredita-se que ela cause mudanças neuroquímicas significativas que resultam na melhoria dos sintomas depressivos. A eficácia da ECT em pacientes com depressão refratária é bem



documentada, com taxas de resposta superiores a 70% em muitos estudos. A ECT é particularmente eficaz em casos de depressão psicótica e catatônica, onde outras intervenções falharam. No entanto, a ECT não está isenta de controvérsias, principalmente devido ao estigma associado ao tratamento e aos potenciais efeitos colaterais, como perda de memória e confusão temporária. Apesar dessas preocupações, a ECT continua sendo uma opção de tratamento valiosa, especialmente em situações onde uma resposta rápida é necessária. O uso de técnicas modernas, como a ECT unilateral de baixa dose, tem ajudado a minimizar os efeitos colaterais cognitivos, mantendo a eficácia do tratamento (Patrick et al., 2024).

4.2.3 Psicoterapia Cognitivo-Comportamental (TCC)

A TCC é uma abordagem psicoterapêutica amplamente utilizada que se baseia na identificação e modificação de padrões de pensamento disfuncionais que contribuem para a manutenção dos sintomas depressivos. A TCC tem mostrado eficácia significativa no tratamento da depressão, tanto em monoterapia quanto como adjuvante ao tratamento farmacológico. Em pacientes com depressão refratária, a TCC pode ser uma ferramenta poderosa para melhorar a resposta ao tratamento. Estudos mostram que a combinação de TCC com farmacoterapia pode aumentar a eficácia do tratamento, reduzindo os sintomas depressivos e prevenindo recaídas. A TCC também pode ser particularmente útil para abordar questões relacionadas à adesão ao tratamento e para ajudar os pacientes a desenvolverem habilidades de enfrentamento que possam ser aplicadas a longo prazo (Patrick et al., 2024). Além disso, a TCC tem a vantagem de não ter os efeitos colaterais associados às intervenções farmacológicas, tornando-a uma opção segura e bem tolerada para muitos pacientes. A TCC pode ser adaptada para abordar necessidades específicas, como depressão comórbida com ansiedade, ou em populações específicas, como adolescentes e idosos (Patrick et al., 2024).

Cada uma dessas terapias - EMT, ECT e TCC - oferece benefícios únicos e pode ser escolhida com base em vários fatores, incluindo a gravidade da depressão, a presença de comorbidades, e a preferência do paciente. A EMT, por exemplo, é uma opção menos invasiva com um bom perfil de segurança, adequada para pacientes que preferem evitar os efeitos colaterais mais intensos da ECT. A ECT, por sua vez, permanece como a opção mais eficaz para casos graves de depressão refratária, embora com o custo de um risco maior de efeitos colaterais cognitivos. A TCC, enquanto uma intervenção psicoterapêutica, complementa as abordagens biológicas ao fornecer habilidades práticas e estratégias de enfrentamento que podem ser mantidas após o término do tratamento. No entanto, a escolha da terapia ideal deve ser baseada em uma avaliação individualizada, considerando tanto a



eficácia quanto o impacto na qualidade de vida do paciente. A combinação de diferentes terapias, como TCC e EMT, também pode ser explorada para maximizar os benefícios e minimizar os riscos. As terapias não farmacológicas desempenham um papel crucial no tratamento da depressão refratária, oferecendo alternativas eficazes e seguras para pacientes que não respondem às intervenções farmacológicas tradicionais. Embora cada terapia tenha suas vantagens e limitações, a personalização do tratamento, baseada nas características individuais do paciente, é fundamental para o sucesso terapêutico (Jeremiah et al., 2022).

4.3 OS EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS A TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E NÃO FARMACOLÓGICOS EM PACIENTES COM DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO

4.3.1 Antidepressivos

Aproximadamente 30% dos pacientes não respondem adequadamente as intervenções iniciais para o tratamento do transtorno depressivo maior, sendo diagnosticados com depressão resistente ao tratamento (DRT). Nesses casos, são necessárias estratégias terapêuticas adicionais, que incluem tanto a intensificação dos regimes farmacológicos quanto a introdução de terapias não farmacológicas, como a Eletroconvulsoterapia (ECT) e a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). Embora essas intervenções possam ser eficazes, elas também estão associadas a efeitos adversos significativos que precisam ser considerados no planejamento do tratamento (Diaz, 2021). Os antidepressivos são a base do tratamento para a depressão, incluindo inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos (ATCs) e inibidores da monoamina oxidase (IMAO). No contexto da DRT, esses medicamentos são frequentemente usados em altas doses ou combinados com outros agentes para potencializar a eficácia (Connor et al., 2023).

Os ISRSs e IRSNs são geralmente bem tolerados, mas podem causar efeitos colaterais como náusea, insônia, disfunção sexual, ganho de peso e síndrome de descontinuação. Em casos mais graves, esses medicamentos podem aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal caracterizada por hiperatividade neuromuscular, alterações autonômicas e mudanças no estado mental. Antidepressivos Tricíclicos (ATCs), como a amitriptilina e a nortriptilina, são eficazes, mas possuem um perfil de efeitos adversos mais severo, incluindo sedação, ganho de peso, hipotensão ortostática, constipação e risco de cardiotoxicidade. Esses efeitos limitam o uso de ATCs, especialmente em pacientes idosos ou com comorbidades cardiovasculares. Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO), como a fenelzina e a tranilcipromina, são menos utilizados devido ao



risco de interações alimentares e medicamentosas, que podem levar à crise hipertensiva. Outros efeitos adversos incluem insônia, ganho de peso, hipotensão e disfunção sexual (Connor et al., 2023).

4.3.2 Antipsicóticos

Os antipsicóticos, particularmente os de segunda geração (antipsicóticos atípicos), são frequentemente utilizados como adjuvantes no tratamento da DRT. Embora possam melhorar os sintomas depressivos e tratar sintomas psicóticos, eles estão associados a uma gama de efeitos adversos. Muitos antipsicóticos atípicos, como a olanzapina e a quetiapina, estão associados a ganho de peso significativo, resistência à insulina, dislipidemia e aumento do risco de diabetes tipo 2. Esses efeitos podem contribuir para o desenvolvimento de síndrome metabólica, um fator de risco importante para doenças cardiovasculares. Os antipsicóticos também podem causar efeitos extrapiramidais, como acatisia, parkinsonismo e discinesia tardia. Esses efeitos são mais comuns com antipsicóticos de primeira geração, mas podem ocorrer com os de segunda geração, especialmente em doses mais altas ou com uso prolongado (Connor et al., 2023). Ademais, a sedação é um efeito adverso comum dos antipsicóticos, o que pode ser problemático para pacientes que já apresentam sintomas de fadiga ou anedonia. Além disso, alguns antipsicóticos podem prejudicar a função cognitiva, exacerbando dificuldades de concentração e memória (Connor et al., 2023).

4.3.3 Efeitos Adversos dos Tratamentos Não Farmacológicos

4.3.3.1 Eletroconvulsoterapia (ECT)

A ECT é uma intervenção eficaz para DRT, especialmente em casos graves ou com risco de suicídio. No entanto, os efeitos adversos associados à ECT podem ser substanciais, afetando a percepção e a adesão dos pacientes ao tratamento. A ECT é frequentemente associada a efeitos colaterais cognitivos, como amnésia retrógrada e anterógrada, confusão pós-ictal e dificuldades de memória. Esses efeitos são geralmente temporários, mas podem persistir em alguns pacientes, especialmente com tratamentos repetidos. Os efeitos físicos incluem dores de cabeça, náuseas, mialgia e, em casos raros, complicações cardiovasculares, como arritmias. A necessidade de anestesia geral para a realização da ECT também aumenta os riscos associados ao procedimento (Velde et al., 2020).

4.3.3.2 Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

A EMT é uma opção menos invasiva do que a ECT, com um perfil de efeitos adversos mais favorável. No entanto, alguns efeitos colaterais ainda podem ocorrer. Os efeitos adversos mais comuns



da EMT incluem dor de cabeça e desconforto no couro cabeludo no local da estimulação. Em casos raros, a EMT pode induzir crises epiléticas, especialmente em pacientes com predisposição ou histórico de epilepsia. Ao contrário da ECT, a EMT tem um impacto mínimo na função cognitiva. No entanto, alguns pacientes relatam fadiga ou leve confusão após as sessões (Velde et al., 2020).

4.3.3.3 Psicoterapia Cognitivo-Comportamental (TCC)

A TCC, sendo uma intervenção psicoterapêutica, é geralmente bem tolerada e não possui os efeitos adversos físicos associados aos tratamentos farmacológicos ou neuromodulatórios. No entanto, alguns desafios podem surgir. Alguns pacientes podem mostrar resistência à TCC, seja por falta de motivação, baixa adesão ou dificuldades em internalizar as técnicas cognitivas. Isso pode levar a uma percepção de ineficácia do tratamento.: Embora a TCC seja projetada para melhorar a saúde mental, o processo de enfrentar pensamentos e emoções difíceis pode ser desafiador e, em alguns casos, pode inicialmente aumentar a ansiedade ou o desconforto emocional, especialmente em pacientes que enfrentam traumas (Velde et al., 2020).

A escolha do tratamento para depressão resistente ao tratamento deve equilibrar a eficácia terapêutica com a tolerabilidade dos efeitos adversos. Enquanto os antidepressivos e antipsicóticos oferecem benefícios significativos, os efeitos colaterais, especialmente os metabólicos e neurológicos, representam desafios importantes para a adesão e a qualidade de vida dos pacientes. Por outro lado, as terapias não farmacológicas, como a ECT e a EMT, oferecem alternativas eficazes, mas com seus próprios riscos, particularmente em termos de efeitos cognitivos e neurológicos. A TCC, enquanto psicoterapia, oferece uma opção segura, mas depende muito da adesão e do engajamento do paciente para ser eficaz. A individualização do tratamento, considerando as características específicas do paciente e suas preferências, é essencial para otimizar os resultados e minimizar os impactos negativos na qualidade de vida. A monitorização contínua e o ajuste das estratégias terapêuticas são fundamentais para garantir o equilíbrio entre eficácia e segurança no manejo da DRT (Connor et al., 2023).

4.4 Preditores e fatores de risco da depressão resistente ao tratamento

Entre os preditores mais frequentes, destacaram-se a depressão recorrente, maior duração da doença, insônia, suicídio e ansiedade comórbida. Doenças físicas como problemas cardiovasculares, dor e disfunção da tireoide também foram frequentemente associadas a TRD. Demograficamente, a idade mais jovem e o sexo feminino foram os fatores mais comuns. Os estudos mais rigorosos, como os do grupo de pesquisa GSRD, identificaram a gravidade dos sintomas, o risco de suicídio, o número



elevado de episódios depressivos e o transtorno de ansiedade comórbido como os principais preditores de TRD (Zakhour et al., 2020). Assim, comorbidades, especialmente a ansiedade, foram amplamente relatadas, evidenciando a importância de uma avaliação completa dos transtornos comórbidos. A insônia e a dor também surgiram como fatores importantes; a insônia afeta a resposta aos antidepressivos e a dor pode dificultar a adesão ao tratamento, sendo a cetamina uma opção promissora para esses casos. Os preditores biológicos de TRD foram menos estudados e a pesquisa atual sobre biomarcadores ainda está em estágio inicial. A revisão encontrou apenas alguns estudos sobre marcadores inflamatórios, indicando uma possível área para futuras investigações (Zakhour et al., 2020).

5 CONCLUSÃO

Após a revisão e análise dos artigos, podemos concluir que a resistência ao tratamento (TRD) é definida pela combinação de um diagnóstico psiquiátrico correto, um tratamento adequado em termos de dose e duração, e uma resposta sintomática insatisfatória. Essa condição é comum em diversos transtornos psiquiátricos e está associada a um comprometimento funcional significativo e a altos custos econômicos e sociais. Apesar do aumento do interesse na pesquisa e na indústria, a proporção de estudos dedicados à TRD ainda é muito baixa em relação à sua carga. Além disso, a definição de TRD é frequentemente vaga e inconsistente, variando entre diferentes transtornos e causando heterogeneidade nos pacientes estudados, o que dificulta a comparação entre os estudos. Portanto, há uma necessidade urgente de padronização e operacionalização das definições de TRD para melhorar a consistência e a eficácia das pesquisas.

Atualmente, existem apenas três intervenções farmacológicas licenciadas para TRD, com a clozapina sendo a única aprovada como monoterapia. Outras medicações, como lítio, aripiprazol e quetiapina, são consideradas eficazes como intensificadores de tratamento, enquanto a eficácia do brexpiprazol é menos clara. Além disso, novas intervenções estão em fase de investigação. A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) também tem mostrado ser uma abordagem promissora para pacientes com TRD, com reduções significativas nos sintomas observadas. No entanto, a eficácia da TCC em adolescentes ainda precisa ser mais bem estudada. Em termos de neuromodulação, técnicas como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) repetitiva e bilateral demonstraram ser eficazes no tratamento de TRD, sendo a EMT bilateral particularmente eficaz e bem aceita.

Além dos desafios no tratamento de TRD, a alta taxa de recaída continua sendo um problema significativo, especialmente em pacientes tratados com ECT. O treinamento de controle cognitivo tem



se mostrado promissor na redução das taxas de recaída e na melhoria da aceitabilidade da ECT, minimizando efeitos colaterais cognitivos. Em relação à custo-efetividade, a transferência de tarefas para profissionais de saúde leigos tem sido identificada como uma abordagem custo-efetiva para o tratamento da depressão em países de baixa e média renda. No entanto, ainda há lacunas nas evidências sobre a eficácia dos tratamentos, especialmente em populações jovens e em cenários comunitários.

Por fim, a revisão apresenta várias limitações que devem ser consideradas para aprimorar a compreensão e eficácia das estratégias terapêuticas. O tratamento da depressão resistente (TRD) enfrenta diversas limitações, incluindo a heterogeneidade entre pacientes e a falta de uma definição uniforme. As opções farmacológicas são escassas e variam em eficácia, com a clozapina sendo a única monoterapia aprovada. Embora terapias psicológicas como a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) possam ser eficazes, a resposta varia e mais estudos são necessários, especialmente para populações específicas. Intervenções de neuromodulação, como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), mostram eficácia, mas enfrentam desafios de acessibilidade. A ECT é eficaz para casos graves, mas tem altas taxas de recaída e efeitos colaterais. Adicionalmente, o custo e a acessibilidade são problemáticos, especialmente em países de baixa e média renda, e a falta de biomarcadores específicos para TRD e limitações metodológicas na pesquisa destacam a necessidade de abordagens mais personalizadas e de mais estudos para aprimorar os tratamentos.

Dedicamos este trabalho a todos os profissionais de saúde e pesquisadores comprometidos com o avanço do tratamento e manejo do paciente com transtorno depressivo refratário ao tratamento, cujo trabalho árduo e dedicação têm contribuído para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.



REFERÊNCIAS

- BELAY, Yared Belete. Cost Effectiveness of Pharmacological and Non-pharmacological Treatments for Depression in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Literature Review. PubMed, [s. l.], 9 mar. 2023. DOI 10.1007/s40273-023-01257-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9998021/>.
- CONNOR, Shane J. O' *et al.* Predictors and Risk Factors of Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. PubMed, [s. l.], 13 nov. 2023. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/predictors-risk-factors-treatment-resistant-depression-systematic-review/>.
- DIAZ, Alexandre P. Treatment-resistant bipolar depression: concepts and challenges for novel interventions. PubMed, [s. l.], 21 maio 2021. DOI 10.1590/1516-4446-2020-1627. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9041963/>.
- HOWES, Oliver D. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. PubMed, [s. l.], 13 jun. 2021. DOI 10.1038/s41380-021-01200-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8960394/>.
- JEREMIAH, Olaitan J. *et al.* Evaluation of the effect of insulin sensitivity-enhancing lifestyle- and dietary-related adjuncts on antidepressant treatment response: protocol for a systematic review and meta-analysis. PubMed, [s. l.], 21 jul. 2022. DOI 10.1186/s13643-019-0978-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6388470/>.
- LI, Hao *et al.* Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: a network meta-analysis of randomized controlled trials. PubMed, [s. l.], 15 maio 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.019>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032721002445?via%3Dihub>.
- PATRICK, Regan E. *et al.* Treatment resistant late-life depression: A narrative review of psychosocial risk factors, non-pharmacological interventions, and the role of clinical phenotyping. PubMed, [s. l.], 1 jul. 2024. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.04.017>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016503272400613X?via%3Dihub>.
- RUNIA, Nora *et al.* The neurobiology of treatment-resistant depression: A systematic review of neuroimaging studies. PubMed, [s. l.], 2 jan. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014976342100556X?via%3Dihub>.
- SCOTT, Fraser *et al.* Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression. PubMed, [s. l.], 21 jul. 2022. DOI 10.1177/02698811221104058. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10076341/>.
- VELDE, Nele Van de *et al.* Cognitive remediation following electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant depression: randomized controlled trail of an intervention for relapse prevention –



study protocol. PubMed, [s. l.], 16 nov. 2020. DOI 10.1186/s12888-020-02856-x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7493867/>.

ZAKHOUR, Stephanie *et al.* Cognitive-behavioral therapy for treatment-resistant depression in adults and adolescents: a systematic review. PubMed, [s. l.], 1 mar. 2020. DOI 10.1590/2237-6089-2020-4201. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/trends/a/hQYxyYBpZ4SbMHT45MmKnWg/?lang=en>.