



## ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Data da submissão: 18/11/2024

Data de publicação: 18/12/2024

### **Ester Lucena Garcia**

Graduanda de Medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN  
E-mail: esterlucenagarcia@gmail.com

### **Julia de Andrade Campos**

Graduanda de Medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN  
E-mail: juliadeandradecampos@gmail.com

### **Julia de Barros Bacherini**

Graduanda de Medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN  
E-mail: juliabacherini@gmail.com

### **Ruan Júnior Lopes Bicalho**

Dr. e Orientador  
Médico pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Marília - SP, Clínico Geral e gastroenterologista.  
E-mail: rjlopes@hcrp.usp.br

### **RESUMO**

Objetivo: Relatar os principais aspectos que envolvem o Transtorno Depressivo Maior, incluindo métodos diagnósticos e terapêuticos. Metodologia: Esta é uma revisão sistemática focada em compreender os aspectos essenciais do Transtorno Depressivo Maior. A pesquisa foi guiada pela pergunta: "Quais são os principais sinais e sintomas do Transtorno Depressivo Maior, bem como quais são os recursos diagnósticos e as abordagens terapêuticas utilizadas na prática clínica?". Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed utilizando 5 descritores combinados com o termo booleano "AND". Isso resultou em 880 artigos, dos quais foram selecionados 17 para análise. Resultados: Esta revisão sistemática explora avanços e desafios no manejo do transtorno depressivo maior (TDM). Apesar dos progressos no entendimento dos sintomas e tratamentos, as limitações metodológicas dificultam a distinção entre sintomas prodrômicos e preexistentes. Os ISRSs e novos medicamentos, como a vortioxetina, apresentam eficácia comprovada, especialmente na disfunção cognitiva, mas a resposta parcial ou ausência de remissão ainda representa um desafio. Estratégias adjuvantes e abordagens não farmacológicas, como exercícios e cronoterapia, oferecem potencial complementar. Conclusão: Futuros estudos devem priorizar metodologias robustas e abordagens personalizadas, ampliando opções terapêuticas para melhorar resultados clínicos e qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Transtorno Depressivo Maior. Diagnóstico. Quadro Clínico. Tratamento.



## 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno depressivo maior (TDM) é um transtorno de humor que pode levar a um sentimento de tristeza persistente e perda de interesse. A prevalência vitalícia de TDM está entre 10–20%. Estimativas recentes em 204 países e territórios descobriram que a prevalência global e a carga de TDM aumentaram 27,6% em 2020 devido à pandemia de COVID-19. O TDM é a doença mais grave em anos de vida ajustados por incapacidade (4,3%) e é estimado como a principal causa de morbidade em todo o mundo até 2030 se essa tendência continuar. A etiologia do TDM é multifatorial, e fatores sociais, culturais, genômicos, de envelhecimento e outros fatores biológicos subjacentes desempenham um papel (YIN et al., 2023).

Nos últimos 30 anos, o transtorno depressivo maior permaneceu como uma das principais causas de anos vividos com incapacidade, contribuindo significativamente para a carga global de doença e além disso, reduz a satisfação com a vida mais do que dívidas, divórcios e diabetes e pode contribuir para agravar comorbidades, incluindo doenças cardíacas, ansiedade e câncer. Embora pessoas com transtorno depressivo maior frequentemente respondem bem a tratamentos medicamentosos e psicoterapia, muitas são resistentes ao tratamento. Além disso, o acesso ao tratamento para muitas pessoas com depressão é limitado, com apenas 51% de cobertura de tratamento para países de alta renda e 20% para países de baixa e média-baixa renda. Portanto, são necessários mais tratamentos baseados em evidências (NOETEL et al., 2024).

Diferentes classes de antidepressivos têm sido tipicamente usadas para tratar TDM, como inibidores seletivos de recaptção de serotonina, inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina, antidepressivos tricíclicos e outros. Apesar disso, ainda há um debate considerável em torno de sua eficácia e efetividade, particularmente considerando que aproximadamente 50% dos pacientes não atingem a remissão com terapia de primeira linha. Consequentemente, a necessidade de descobrir novos antidepressivos com eficácia e tolerabilidade superiores no tratamento de TDM é crucial (LI et al., 2023).

Este artigo de revisão sistemática tem como objetivo compilar e avaliar as evidências científicas existentes sobre o Transtorno Depressivo Maior. A intenção é proporcionar uma visão abrangente e atualizada, que não apenas sintetize o conhecimento atual sobre a condição, mas também identifique lacunas na pesquisa e direcione futuras investigações e práticas clínicas. Ao oferecer uma análise aprofundada das evidências, este trabalho pretende servir como um recurso para profissionais da saúde, pesquisadores e acadêmicos, auxiliando na otimização das abordagens diagnósticas e terapêuticas desse quadro.



## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os principais aspectos clínicos acerca do Transtorno Depressivo Maior (TDM), bem como demonstrar os principais métodos terapêuticos utilizados no quadro. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são os principais sinais e sintomas do Transtorno Depressivo Maior, bem como quais são os recursos e abordagens terapêuticas utilizadas na prática clínica?”

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados 5 descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Depressive Disorder, Major Depressive Disorder, Signs and symptoms, treatment and Antidepressants. A estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi: Depressive Disorder AND treatment AND Antidepressants e Depressive Disorder AND Major Depressive Disorder AND Signs and symptoms. Desta busca foram encontrados 880 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 880 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 17 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 11 estudos para compor a coletânea.

## 3 RESULTADOS

Autor	Principais Contribuições
Yin et al.	Prevalência vitalícia de TDM, aumento na prevalência global e carga do TDM devido à pandemia de COVID-19, eficácia comparativa de diferentes classes de antidepressivos, riscos associados a ISRS.
Noetel et al.	TDM contribui significativamente para a carga global de doença, reduz a satisfação com a vida, alta resistência ao tratamento, necessidade de mais tratamentos baseados em evidências; recomendações de exercício para tratamento da depressão.
Li et al.	Debate sobre a eficácia e efetividade de diferentes classes de antidepressivos; eficácia da vortioxetina em diferentes contextos; necessidade de novos antidepressivos com melhor eficácia e tolerabilidade.



Benasi; Fava; Guidi	Problemas metodológicos na avaliação dos sintomas prodrômicos do TDM, descrição dos sintomas prodrômicos mais comumente relatados.
Blumberg; Vaccari McInerney	Impacto do TDM no comprometimento cognitivo, presença de déficits cognitivos apesar da remissão dos sintomas, relação com funcionamento psicossocial.
Hoyniak et al.	Associação entre TDM e problemas de sono, impacto dos distúrbios do sono nos sintomas depressivos, importância do tratamento da insônia.
Boschloo et al.	Eficácia dos ISRS em diferentes sintomas do TDM, impacto no humor deprimido e na ansiedade psíquica, limitações na resposta a outros sintomas.
Kishi et al.	Riscos de náusea/vômito com desvenlafaxina e vortioxetina, eficácia e aceitabilidade de diferentes antidepressivos na fase de manutenção do TDM.
Schmidt et al.	Persistência de sintomas depressivos e anedonia durante o tratamento, necessidade de tratamentos adicionais direcionados a sintomas específicos para melhora da remissão.
Seshadri et al.	Eficácia do aripiprazol como agente de aumento no tratamento do TDM, comparações com outros antipsicóticos atípicos, efeitos colaterais e limitações de dados de segurança a longo prazo.
Mitter et al.	Uso da privação do sono como tratamento para EDM, combinação com cronoterapia e terapia de luz brilhante, benefícios e mecanismos subjacentes de efeito antidepressivo.

Fonte: Tabela criado pelo autor

#### 4 DISCUSSÃO

A avaliação da literatura sobre sintomas prodrômicos de depressão unipolar é dificultada por uma série de problemas metodológicos. Um aspecto diz respeito ao tipo de medição. Os sintomas



subclínicos são, por definição, mais leves do que aqueles da síndrome clínica completa. Como resultado, a capacidade de uma escala de classificação de discriminar entre diferentes grupos de pacientes que sofrem da mesma doença (por exemplo, pacientes internados e ambulatoriais deprimidos) e de refletir mudanças em experimentos em terapêuticas, como à medida que os ensaios de medicamentos nos quais os efeitos dos medicamentos são pequenos se tornam importantes. Portanto, os pesquisadores podem empregar instrumentos inadequadamente sensíveis para avaliar a sintomatologia. Além disso, a avaliação dos sintomas prodrômicos pode se sobrepor aos traços pré-mórbidos. Uma modalidade para superar parcialmente essa sobreposição é incluir apenas os sintomas com um início claro. Uma terceira questão contaminante envolve a presença de comorbidade, o que pode complicar a identificação da sintomatologia prodrômica. O DSM-5 não diferencia entre TDM primário e secundário com base no desenvolvimento longitudinal da doença, como é feito na medicina geral (por exemplo, hipertensão primária e secundária). A distinção entre os sintomas prodrômicos de um TDM e a sintomatologia preexistente pode, portanto, ficar confusa. Uma variedade de sintomas prodrômicos foram descritos. Ansiedade, tensão, irritabilidade, energia reduzida, fadiga, distúrbios do sono e queixas somáticas estavam entre os sintomas prodrômicos mais comumente relatados (BENASI; FAVA; GUIDI, 2021).

O TDM é caracterizado por uma mudança acentuada no humor e/ou anedonia e pela presença de várias outras alterações psicofisiológicas, como distúrbios do sono, alterações no apetite, fadiga e diminuição da capacidade de pensar ou se concentrar. Estima-se que o comprometimento cognitivo afeta aproximadamente dois terços dos indivíduos com TDM. O DSM-5 caracteriza o comprometimento cognitivo como dificuldade de pensar, concentrar-se ou tomar decisões. No entanto, comprometimentos em testes neuropsicológicos em populações com TDM também foram demonstrados nos domínios de velocidade de processamento, atenção, função executiva, aprendizagem e memória com tamanhos de efeito moderados. Além disso, esses déficits permanecem presentes apesar da remissão total ou parcial dos sintomas de TDM (BLUMBERG; VACCARINO; MCINERNEY, 2020).

Em particular, a disfunção executiva tende a persistir, o que pode contribuir para o comprometimento psicossocial comumente experimentado por aqueles com TDM remitido. O funcionamento psicossocial é entendido como o grau em que os indivíduos interagem adequadamente com seu ambiente em domínios diários, ocupacionais e sociais. Está bem estabelecido que os déficits cognitivos no TDM estão associados ao comprometimento do funcionamento psicossocial. Além disso, estudos mostram uma relação positiva entre comprometimento cognitivo autorrelatado e perda de



produtividade ocupacional, comprometimento do funcionamento social e redução do funcionamento diário. Assim, há fortes evidências sugerindo que o TDM está associado a comprometimentos em múltiplos domínios cognitivos e que esses comprometimentos estão notavelmente associados a dificuldades no funcionamento psicossocial (BLUMBERG; VACCARINO; MCINERNEY, 2020).

Quase 90% dos adultos e 73% das crianças/adolescentes em idade escolar diagnosticados com depressão grave relatam ter problemas de sono. Problemas de sono que acompanham a depressão grave frequentemente assumem a forma de insônia (dificuldade em iniciar ou manter o sono), hipersonia (episódios de sono prolongados) ou insônia e hipersonia comórbidas. A presença de distúrbios do sono é um dos nove sintomas de depressão grave descritos no manual diagnóstico e estatístico de transtornos de saúde mental presente na Quinta edição (DSM-5) (HOYNIK et al., 2021).

Em crianças/adolescentes em idade escolar, depressão maior e problemas de sono concomitantes estão associados a sintomas depressivos mais graves. Além disso, descobriu-se que problemas de sono predizem o início de um episódio depressivo em adultos que sofrem de depressão recorrente. Ao longo da vida, há evidências de uma forte ligação bidirecional entre sono e depressão, bem como mecanismos neurobiológicos comuns subjacentes tanto a distúrbios do sono quanto a sintomas depressivos. Correspondendo à associação bidirecional entre problemas de sono e depressão, a pesquisa sugere que problemas de sono afetam o tratamento da depressão. Em adultos e adolescentes, indivíduos com depressão e problemas de sono concomitantes têm menos probabilidade de responder ao tratamento para depressão e problemas de sono são o sintoma residual mais comumente relatado em depressão com remissão incompleta. Além disso, o tratamento da insônia, como um complemento aos tratamentos mais tradicionais para depressão, leva a melhorias nos sintomas depressivos. Em algumas pesquisas, o tratamento da depressão pode até aliviar problemas de sono, embora não de forma uniforme (HOYNIK et al., 2021).

Tanto os tratamentos farmacológicos quanto os não farmacológicos são eficazes para o TDM, no entanto, os medicamentos antidepressivos (ADs) continuam sendo a base do tratamento em instituições médicas primárias e secundárias. Entre os ADs, há muitos agentes diferentes disponíveis, incluindo antidepressivos tricíclicos (TCAs), inibidores da monoamina oxidase (IMAO), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina (IRSNs) e outros ADs mais novos. O uso de ADs está crescendo globalmente, especialmente em países de alta renda, principalmente devido ao aumento do consumo de ISRSs e ADs mais novos. Os ISRSs são geralmente mais bem tolerados do que os ATCs, embora a diferença na eficácia seja pequena ou insignificante. No entanto, comparações diretas forneceram descobertas inversas. A duloxetina, por



exemplo, pode ter vantagem sobre os ISRSs em termos de eficácia. Além disso, os ISRSs e os IRSNs individuais podem ter resultados variados (YIN et al., 2023).

Os ISRS são tratamentos de primeira linha para TDM; no entanto, esses medicamentos funcionam lentamente e, em alguns pacientes, podem nem mesmo funcionar. O escitalopram, um dos ISRS, é o representante dos antidepressivos atualmente usados em termos de segurança e eficácia. Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (por exemplo, fluoxetina e sertralina) foram amplamente associados a efeitos colaterais gastrointestinais e sexuais e alto risco de hiponatremia, mas com menor risco de efeitos anticolinérgicos e sedativos. No entanto, o risco de prolongamento do intervalo QTc variou entre os inibidores seletivos de recaptção de serotonina, com o citalopram conferindo o maior risco e a sertralina o menor (YIN et al., 2023).

Está bem estabelecido, a partir de vários ensaios clínicos, bem como da experiência clínica, que o efeito antidepressivo dos ISRS leva algumas semanas para surgir e várias semanas para se desenvolver completamente. No entanto, quando a pontuação da soma de diferentes itens em uma escala de classificação é usada como uma medida de resposta, como é comum em ensaios clínicos, informações úteis sobre as respostas de sintomas individuais e sua inter-relação podem ser negligenciadas. A principal descoberta é que apenas dois efeitos dos ISRSs, ou seja, no humor deprimido e na ansiedade psíquica, parecem ser diretos, pois não poderiam ser explicados por nenhum outro efeito específico do sintoma; isso está de acordo com um estudo de rede recente sobre a eficácia específica do sintoma dos ISRSs em relação à terapia cognitivo-comportamental. Esses dois efeitos diretos sobre os sintomas afetivos já começaram nas primeiras semanas e aumentaram gradualmente durante o período de 6 semanas. Curiosamente, nenhum efeito direto substancial a favor dos ISRSs foi encontrado para nenhum dos outros sintomas em nenhuma das avaliações de acompanhamento. Isso pode sugerir que principalmente as melhorias nos sintomas afetivos desempenham um papel central na resposta ao tratamento com ISRSs (BOSCHLOO et al., 2023).

A desvenlafaxina e a vortioxetina foram associadas a um risco de náusea/vômito em adultos com TDM na fase de manutenção, bem como na fase aguda. A eficácia, aceitabilidade, tolerabilidade e segurança do tratamento de TDM na fase de manutenção devem ser cuidadosamente consideradas, pois os tratamentos prescritos para um episódio depressivo agudo são normalmente continuados na manutenção. Os resultados de uma meta-análise de rede de adultos com TDM agudo também revelaram que a desvenlafaxina, paroxetina, venlafaxina e vortioxetina tiveram boa eficácia e aceitabilidade (KISHI et al., 2023).





Embora a troca de antidepressivos e o uso de tratamentos adjuvantes possam melhorar a resposta, quase 40% dos pacientes permanecem sintomáticos e não conseguem atingir a remissão, apesar de vários ensaios de tratamento. Durante o tratamento, a persistência dos principais sintomas depressivos, incluindo anedonia, leva a um maior tempo para a remissão, reduz a chance de atingir a recuperação total e aumenta a vulnerabilidade dos pacientes com TDM a futuros episódios depressivos. Além disso, os déficits de processamento de recompensa em pacientes com TDM contribuem para o comprometimento funcional, o que supostamente contribui para a anedonia persistente e prolongada. Tratamentos adicionais, direcionados a esse sintoma depressivo central, são necessários para pacientes com resposta parcial ou nenhuma resposta aos antidepressivos atuais (SCHMIDT et al., 2024).

O novo antidepressivo multimodal vortioxetina modula vários sistemas de neurotransmissores modulando diretamente receptor de serotonina e inibindo o transportador de serotonina. Muitos ensaios clínicos randomizados (ECRs) sob condições ideais e meta-análises baseadas em ECRs confirmaram que a eficácia da vortioxetina em adultos é comparável à da maioria dos outros antidepressivos. Além disso, a vortioxetina demonstrou eficácia significativa em pacientes com TDM e histórico de trauma, reduzindo o risco de recaída e melhorando os sintomas de depressão e ansiedade e o funcionamento geral. Em pacientes com TDM e altos níveis de ansiedade, a vortioxetina (em doses diárias de 5 a 20 mg) foi uma opção de tratamento eficaz para reduzir os sintomas depressivos e de ansiedade (LI et al., 2023).

Cada vez mais, o comprometimento cognitivo foi considerado um déficit central em pacientes com TDM e é altamente prevalente. Mesmo durante as fases de remissão do TDM, alguns sintomas residuais, notavelmente nos domínios da função executiva e da atenção, muitas vezes persistem independentemente. A vortioxetina é o primeiro tratamento aprovado pela FDA especificamente para disfunção cognitiva no TDM, e evidências crescentes, incluindo o presente estudo, apoiaram seus benefícios clínicos significativos na função cognitiva. Uma meta-análise de ECRs confirmou que tanto 10 quanto 20 mg de vortioxetina aumentaram significativamente as pontuações do teste de Substituição de Símbolos de Dígitos e diminuíram as pontuações do Questionário de Déficits Percebidos-Depressão em pacientes com TDM e disfunção cognitiva. Além disso, a vortioxetina demonstrou influências positivas na velocidade psicomotora, na recordação tardia e em múltiplos domínios cognitivos, incluindo atenção, orientação, função executiva e concentração. Acredita-se que o mecanismo de melhora cognitiva esteja relacionado à elevação induzida pela vortioxetina da serotonina, níveis e modulação direta dos receptores de serotonina. No entanto, mais estudos longitudinais em larga escala





do mundo real são necessários para validar essas descobertas, pois viés potencial e confusão podem afetar os resultados dos estudos incluídos nesta meta-análise (LI et al., 2023).

O estudo Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR-D) foi um teste de eficácia pragmática em que indivíduos com depressão que não atingiram a remissão do citalopram foram alternados sequencialmente ou aumentados com estratégias alternativas de medicação. Este estudo demonstrou a eficácia de uma abordagem de tratamento flexível que incluiu estratégias de aumento com medicamentos como mirtazapina, buspirona, bupropiona, lítio, triiodotironina e nortriptilina se os pacientes não obtivessem resposta adequada ao tratamento. Estratégias de aumento de medicamentos antipsicóticos atípicos usando olanzapina, quetiapina e aripiprazol também demonstraram resultar em melhores resultados depressivos em estudos controlados randomizados com duração de 6 a 12 semanas. No entanto, a olanzapina e a quetiapina estão associadas a um risco significativo de ganho de peso e sedação, tornando-as menos desejáveis para terapia de manutenção a longo prazo. O aripiprazol é um medicamento antipsicótico atípico que foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA como um adjuvante para TDM em 2007. O aripiprazol é único em seu mecanismo de ação como um agonista parcial dos receptores de dopamina D2, D3 e serotonina 5-HT1A e um antagonista dos receptores 5-HT2A. Ensaios clínicos randomizados (ECRs) de aripiprazol investigando sua eficácia como um agente de aumento para depressão por um curto período (6 a 8 semanas) mostrou maiores taxas de resposta em comparação ao controle. Os efeitos colaterais mais comuns relatados nestes estudos incluíram acatisia, fadiga e ganho de peso. Há escassez de dados sobre a segurança e eficácia do aripiprazol como estratégia de aumento de manutenção para TDM (SESHADRI et al., 2021).

O exercício pode ser um complemento eficaz ou uma alternativa aos medicamentos e à psicoterapia. Além dos benefícios para a saúde mental, o exercício também melhora uma série de resultados físicos e cognitivos. As diretrizes de prática clínica nos EUA, Reino Unido e Austrália recomendam a atividade física como parte do tratamento para a depressão, mas essas diretrizes não fornecem recomendações claras e consistentes sobre a dose ou modalidade de exercício. As diretrizes britânicas recomendam programas de exercícios em grupo e oferecem recomendações gerais para aumentar qualquer forma de atividade física, a Associação Psiquiátrica Americana recomenda qualquer dose de exercício aeróbico ou treinamento de resistência. E as diretrizes australianas e neozelandesas sugerem uma combinação de exercícios de força e aeróbicos vigorosos, com pelo menos duas ou três sessões semanais (NOETEL et al., 2024).



A Organização Mundial da Saúde recomenda atividade física para todos, incluindo aqueles com condições crônicas e deficiências, mas nem todos podem acessar o tratamento facilmente. Muitos pacientes podem ter barreiras físicas, psicológicas ou sociais à participação. Ainda assim, algumas intervenções com poucos custos, efeitos colaterais ou barreiras pragmáticas, como caminhada e corrida, são eficazes entre pessoas com diferentes características pessoais, gravidade da depressão e comorbidades. Aqueles que podem podem querer escolher exercícios mais intensos em um ambiente estruturado para diminuir ainda mais os sintomas de depressão. Os sistemas de saúde podem querer fornecer esses tratamentos como alternativas ou adjuvantes a outras intervenções estabelecidas (terapia cognitivo-comportamental, ISRSs, ao mesmo tempo em que atenuam os riscos à saúde física associados à depressão. Portanto, modalidades de exercícios eficazes podem ser consideradas juntamente com essas intervenções como tratamentos essenciais para a depressão (NOETEL et al., 2024).

A privação do sono (também conhecida como “terapia de vigília”) é definida como um período de vigília imposta (que pode ser total ou parcial em relação à superação de um ciclo circadiano). A privação do sono (DS) tem sido aceita como um tratamento para episódios depressivos maiores (EDM) desde a década de 1970. Houve muitos estudos de caso e estudos observacionais, mas poucos ensaios clínicos randomizados (ECRs) e várias revisões sistemáticas recentes de metodologias precárias e de baixa qualidade. Uma revisão amplamente citada afirmou uma taxa de resposta de 50 a 80% para SD em MDE usando apenas dados não controlados dentro do sujeito, portanto, essas conclusões provavelmente são tendenciosas devido à falta de um grupo de comparação adequado. Cada vez mais, o SD é combinado com o avanço da fase do sono e a terapia de luz brilhante (BLT) como um pacote de cronoterapia com base na hipótese de que isso redefinirá e estabilizará a ritmicidade circadiana (MITTER et al., 2022).

Uma meta-análise recente da cronoterapia para o tratamento rápido da depressão encontrou benefícios para a cronoterapia que incluía SD em 5 a 7 dias, mas demonstrou um tamanho de efeito menor em RCTs do que em séries de casos abertas (33% em vez de 62% dos pacientes foram relatados como respondedores). Embora os mecanismos subjacentes ao potencial efeito antidepressivo da DS tenham recebido atenção limitada - e permaneçam mal compreendidos - várias vias putativas foram sugeridas. Sabe-se, por exemplo, que a vigília prolongada aumenta a excitabilidade cortical, a liberação de glutamato e a força sináptica líquida. Naqueles com depressão, a DS pode servir para mudar a janela de indução plasticidade sináptica para um tempo mais otimizado, compensando a força sináptica atenuada ou deficiente durante períodos típicos de vigília e, subsequentemente, impulsionando uma



melhora aguda no humor. Pequenos estudos mostraram aumento de marcadores de neuroplasticidade após DS na depressão, incluindo níveis séricos elevados de fator nervoso derivado do cérebro (BDNF) e indutibilidade alterada da plasticidade associativa cortical usando estimulação transmagnética. O foco no aumento da força sináptica como um mecanismo corretivo sugere um papel potencial para a interrupção seletiva da atividade de onda lenta durante o sono em pessoas com depressão, para prevenir a redução da escala sináptica durante a noite e a diminuição da força sináptica líquida (MITTER et al., 2022).

## 5 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática destaca os principais avanços e desafios relacionados à avaliação, manejo e tratamento do transtorno depressivo maior (TDM). Apesar dos avanços no entendimento dos sintomas prodrômicos, cognitivos e físicos, a literatura ainda enfrenta limitações metodológicas que dificultam a padronização dos instrumentos de avaliação e a distinção entre sintomas preexistentes e prodrômicos. Os tratamentos farmacológicos permanecem como base do manejo, com ênfase nos ISRSs e novas opções, como a vortioxetina, que trazem benefícios significativos, especialmente no tratamento da disfunção cognitiva. No entanto, uma eficácia limitada em pacientes com resposta parcial ou ausência de resposta evidencia a necessidade de abordagens terapêuticas mais direcionadas, incluindo estratégias adjuvantes e opções não farmacológicas, como a atividade física e a cronoterapia

A integração de abordagens terapêuticas personalizadas, considerando os domínios cognitivos e funcionais, é essencial para melhorar os resultados no TDM. Futuros estudos devem focar em metodologias robustas e análises longitudinais para aprofundar o entendimento dos mecanismos subjacentes e ampliar as possibilidades de tratamento, especialmente para pacientes resistentes às terapias convencionais. Assim, esta revisão contribui para a fundamentação de práticas clínicas mais eficazes e para o direcionamento de pesquisas



## REFERÊNCIAS

- BENASI, Giada; FAVA, Giovanni A.; GUIDI, Jenny. Prodromal symptoms in depression: a systematic review. *Psychotherapy and psychosomatics*, v. 90, n. 6, p. 365-372, 2021.
- BLUMBERG, Michelle J.; VACCARINO, Sophie R.; MCINERNEY, Shane J. Procognitive effects of antidepressants and other therapeutic agents in major depressive disorder: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry*, v. 81, n. 4, p. 15692, 2020.
- BOSCHLOO, Lynn et al. The complex clinical response to selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a network perspective. *Translational Psychiatry*, v. 13, n. 1, p. 19, 2023.
- HOYNIAK, Caroline P. et al. Sleep problems in preschool-onset major depressive disorder: the effect of treatment with parent-child interaction therapy-emotion development. *European child & adolescent psychiatry*, v. 30, p. 1463-1474, 2021.
- KISHI, Taro et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, v. 28, n. 1, p. 402-409, 2023.
- LI, Zejun et al. Effectiveness and safety of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in the real world: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 26, n. 6, p. 373-384, 2023.
- MITTER, Pamina et al. Sleep deprivation as a treatment for major depressive episodes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, v. 64, p. 101647, 2022.
- NOETEL, Michael et al. Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *bmj*, v. 384, 2024.
- SCHMIDT, Mark E. et al. Efficacy and safety of aticaprant, a kappa receptor antagonist, adjunctive to oral SSRI/SNRI antidepressant in major depressive disorder: results of a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*, p. 1-11, 2024.
- SESHADRI, Ashok et al. Long-term efficacy and tolerability of adjunctive aripiprazole for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, v. 23, n. 4, p. 34898, 2021.
- YIN, Juntao et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, v. 23, n. 1, p. 876, 2023.