

Diagnóstico e estratégia terapêutica na depressão resistente ao tratamento

Diagnosis and therapeutic strategy in treatment-resistant depression

Walter dos Santos Gonçalves¹

Roseane Dorte Halkjaer Lassen¹

Jose Carlos Appolinario¹

Antonio Egidio Nardi¹

¹ Ambulatório de Depressão Resistente ao Tratamento (DeReTrat) – Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ)

Correspondência

Walter dos Santos Gonçalves

Av. Venceslau Brás, 71 – Campus da Praia Vermelha

Rio de Janeiro – RJ – Brasil CEP: 22290-160

Telefone: 55 21 3938-5590

E-mail: wsg1989@gmail.com

RESUMO

Depressão resistente ao tratamento (DRT) é uma condição clínica de alta prevalência e grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Apesar de muito prevalente, diversos pacientes são erroneamente diagnosticados como resistentes. O tratamento inadequado do quadro depressivo, a baixa adesão medicamentosa, o diagnóstico incorreto de depressão e a presença de comorbidades são alguns dos fatores que contribuem para uma baixa resposta clínica aos antidepressivos. Existe atualmente um amplo arsenal terapêutico para o tratamento da DRT. Estratégias como otimização, troca, combinação e/ou potencialização dos antidepressivos são a base do tratamento farmacológico na depressão resistente. Terapêuticas neuromodulatórias, como a eletroconvulsoterapia e a estimulação magnética transcraniana, e a psicoterapia adjuvante são ferramentas também importantes no manejo desses pacientes. Portanto, a identificação correta da DRT e o conhecimento do seu tratamento baseado em evidências permitirão que os profissionais de saúde possam tratar de forma adequada este grupo de pacientes.

Palavras-chave: depressão resistente; depressão refratária; transtorno depressivo maior; DRT

ABSTRACT

Treatment-resistant depression (TRD) is a high prevalence clinical condition with great impact on patients' quality of life. Despite the high prevalence, many patients are wrongly diagnosed as resistant. Inadequate treatment, low medication adherence, incorrect depression diagnosis, and presence of comorbidities are some of the factors that contribute to the low antidepressant clinical response. Currently, there is a wide therapeutic arsenal for TRD treatment. Strategies such as optimization, switch, combination and/or augmentation of the antidepressants in use are part of the pharmacological treatment in TRD. Neuromodulation therapies, such as electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation, and adjuvant psychotherapy are also important tools in the management of these patients. Therefore, the correct identification of TRD and the knowledge of its evidence-based treatment will allow health professionals to adequately treat this group of patients.

Keywords: resistant depression; refractory depression; major depressive disorder; TRD

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é um transtorno mental grave e de caráter recorrente. Um estudo populacional realizado em São Paulo evidenciou que 10,4% da população brasileira apresentam um quadro depressivo ao longo de 12 meses.⁽¹⁾ Esta alta prevalência está alinhada com a estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) de que a depressão será a enfermidade mais prevalente no mundo em 2030.

A depressão atualmente é uma das principais causas de incapacitação no mundo.⁽²⁾ Isto ocorre tanto por suas características clínicas (Tabela 1), quanto pelo fato de uma parcela dos pacientes não melhorar do quadro depressivo apesar das alternativas terapêuticas existentes. Esta condição clínica de não resposta adequada ao tratamento é comumente chamada na literatura de depressão resistente ao tratamento (DRT). Os dados de prevalência dos pacientes que não respondem ao tratamento são variados no mundo. Um estudo realizado no Canadá em 2014 observou que 21% dos pacientes com depressão na atenção primária apresentavam resistência ao tratamento,⁽³⁾ enquanto em um estudo polonês a prevalência foi de 25%.⁽⁴⁾ Recentemente, um estudo realizado na América Latina observou uma prevalência de 29% de DRT na região, tendo o Brasil apresentado taxas mais elevadas (40%).⁽⁵⁾

Apesar do aumento de pesquisas conduzidas em pacientes com DRT nos últimos

anos, a literatura ainda carece de uma definição exata de DRT. Atualmente, o conceito mais utilizado pelos autores é o de ausência de resposta terapêutica satisfatória ao uso de dois antidepressivos, em dose efetiva, e por no mínimo quatro semanas.⁽⁶⁾ No entanto, esta definição não contempla todas as nuances que o fenômeno de resistência representa. Diversos outros conceitos podem ser encontrados na literatura, no entanto nenhuma avaliação sistemática de confiabilidade, validade e utilidade preditiva prospectiva dos critérios utilizados foi realizada até o momento.^(7,8)

Embora esta definição categorial tenha utilidade prática, devido à complexidade do fenômeno da resistência um modelo diagnóstico dimensional parece ser o mais adequado para a avaliação nos pacientes com depressão. Com isto, diversos algoritmos têm sido propostos ao longo dos anos, sendo o modelo de Thase e Rush (1997) um dos primeiros criados com este objetivo. Neste

Tabela 1

Critérios diagnósticos de Transtorno Depressivo Maior pelo Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5.^a edição (DSM-5)

Humor deprimido	Perda de interesse ou prazer
Diminuição ou aumento de apetite	Insônia ou hipersonia
Agitação ou retardo psicomotor	Fadiga ou perda de energia
Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada	Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão (alteração cognitiva)
Pensamentos de morte, ideação suicida sem ou com plano específico, tentativa de suicídio	

Cinco (ou mais) desses sintomas, sendo pelo menos um deles: humor deprimido ou perda de interesse ou prazer. Duração de pelo menos duas semanas, e relato de mudança em relação ao funcionamento anterior.

modelo, a resistência é definida conforme forem ocorrendo falhas progressivas a uma sequência de estratégias farmacológicas antidepressivas (Tabela 2). Já o estadiamento de Maudsley, de 2009, incorpora evidências mais recentes que também influenciam na resistência, como duração

do quadro depressivo, gravidade do transtorno, e se foram realizadas estratégias de potencialização ou não ao tratamento. Nele, o estágio de DRT é estimado mediante a soma de cada item, sendo pontuações mais elevadas associadas a maior resistência (ver Tabela 2).⁽⁸⁾

Tabela 2

Modelos de Estadiamento para Depressão Resistente ao Tratamento

Modelo de Thase e Rush (1997)		
Estágio I	Não resposta ao uso adequado de pelo menos um antidepressivo	
Estágio II	Não resposta ao uso adequado de pelo menos dois antidepressivos de classes distintas	
Estágio III	Estágio II somado a não resposta ao uso adequado de um antidepressivo tricíclico	
Estágio IV	Estágio III somado a não resposta ao uso adequado de um inibidor da monoamina oxidase	
Estágio V	Estágio IV somado a não resposta a eletroconvulsoterapia	
Modelo de estadiamento de Maudsley (2009)		
Parâmetro/Dimensão	Especificação	Pontuação
Duração	Aguda (< 12 meses)	1
	Subaguda (13-24 meses)	2
	Crônica (> 24 meses)	3
Gravidade (linha de base)	Subsindrômico	1
	Leve	2
	Moderado	3
	Grave sem sintomas psicóticos	4
	Grave com sintomas psicóticos	5
Falha terapêutica Antidepressivos	Nível 1: 1-2 medicações	1
	Nível 2: 3-4 medicações	2
	Nível 3: 5-6 medicações	3
	Nível 4: 7-10 medicações	4
	Nível 5: > 10 medicações	5
Potencialização	Não utilizada	0
	Utilizada	1
Eletroconvulsoterapia	Não utilizada	0
	Utilizada	1
Total		3-15

Devido a esta alta prevalência, profissionais de saúde da atenção primária terão contato frequente com pacientes com DRT. A identificação precoce e o correto diagnóstico permitirão que estes pacientes sejam referenciados para profissionais especializados a fim de prover o tratamento mais adequado para estes casos.

FATORES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA FARMACOLÓGICA

Apesar da sua elevada prevalência, antes de realizar o diagnóstico de resistência ao tratamento deve-se sempre avaliar se estamos diante de um quadro de pseudoresistência. A ausência de resposta medicamentosa muitas vezes pode estar associada à baixa adesão à terapêutica farmacológica, ao diagnóstico incorreto, ao tratamento inadequado da depressão e à presença de comorbidades clínicas e psiquiátricas (Tabela 3). Uma revisão sobre fatores clínicos associados à DRT mostrou que 52% desses pacientes possuíam hipotireoidismo subclínico, enquanto outras patologias, como

Cushing, doença coronariana, HIV, câncer e diabetes, também aparentam estar associadas à DRT. Apesar do tratamento dessas afecções melhorar o quadro depressivo, o uso de determinadas medicações como glicocorticoides, anti-hipertensivos e antineoplásicos também pode dificultar ou piorar o tratamento da depressão.⁽⁹⁾

Outro fator associado à resistência ao tratamento é a presença de comorbidades psiquiátricas. Há uma alta prevalência de transtornos psiquiátricos comórbidos em pacientes com DRT, sendo mais comuns os transtornos de ansiedade (transtorno do pânico, fobia social), o uso de substâncias e os transtornos de personalidade do Cluster B (composto pelos transtornos de personalidade antissocial, *borderline*, histriônico e o narcisista) e Cluster C (composto pelos transtornos de personalidade dependente, evitativo, obsessivo-compulsivo).^(3,10) Salienta-se também que há indícios de que vários quadros de resistência ao tratamento na verdade tratam-se de um transtorno bipolar.⁽¹¹⁾

Tabela 3

Causas de pseudoresistência ao tratamento

Tratamento incorreto	Fatores psicossociais
Ganho secundário com a doença	Depressão induzida por medicamentos ou drogas lícitas (ex: álcool) e ilícitas (ex: cocaína)
Diagnóstico errôneo de depressão em pacientes com outra doença psiquiátrica (p.ex.: transtornos de personalidade)	Comorbidades clínicas e/ou psiquiátricas não identificadas que possam influenciar resposta medicamentosa (ex.: hipotireoidismo, distímia, demência)
Não adesão ao tratamento	

Além desses fatores aqui citados, diversas características clínicas do diagnóstico de depressão têm sido associadas ao maior risco de desenvolvimento de DRT. A presença de sintomas melancólicos, o início precoce do transtorno, a recorrência de episódios e a maior gravidade estão associadas à resistência farmacológica. Outros fatores independentes como a necessidade de hospitalização prévia, a ausência de resposta terapêutica ao primeiro ensaio clínico com antidepressivo e o risco de suicídio também estão associados ao surgimento de DRT.⁽¹²⁾

TRATAMENTO

Tratamento farmacológico

A base do tratamento dos pacientes com depressão é a utilização dos medicamentos antidepressivos. Existem atualmente diversas classes de antidepressivos, sendo estes divididos principalmente pelo seu mecanismo de ação principal. Os mais utilizados são os denominados inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), composto por medicamentos como fluoxetina, sertralina, escitalopram, paroxetina. Outra classe bastante utilizada atualmente é a dos inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), tendo como representantes a venlafaxina, a desvenlafaxina e a duloxetina. Outras classes de medicamentos também são utilizadas no tratamento da depressão. Apesar da ampla variedade de medicamentos,

todos possuem eficácia comprovada no tratamento de depressão, com pouca diferenciação entre eles.⁽¹³⁾

Nos casos de falha terapêutica ao uso do antidepressivo, caracterizando-se, portanto, um quadro de DRT, os principais protocolos de tratamento sugerem quatro estratégias de ação: (1) a otimização da dose; (2) a troca de antidepressivo; (3) a combinação e/ou (4) a potencialização (Figura 1). A otimização de dose consiste em utilizar doses mais elevadas do antidepressivo vigente, com o intuito de obter maior resposta terapêutica. A troca de um antidepressivo por outro, apesar de frequentemente utilizada, possui resultados conflitantes na literatura, carecendo de maiores validações. No entanto, alguns guias internacionais, como o Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), ainda sugerem esta estratégia.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ A estratégia de combinação de antidepressivos, apesar de também apresentar resultados conflitantes na literatura, é muito utilizada na prática clínica. Os resultados mais promissores estão associados à combinação de fármacos com mecanismos distintos, principalmente em associação de ISRS e IRSN com mirtazapina.^(18,19) Em contrapartida à estratégia de combinação, a potencialização (associação de antidepressivos com outros psicofármacos) possui dados mais consistentes na literatura. Os medicamentos com maior nível de evidência utilizados são o lítio (nível terapêutico sérico), quetiapina

(150mg-300mg), aripiprazol (2mg-15mg), risperidona (1mg-3mg), brexpiprazol (1mg-3mg), olanzapina (2,5mg-10mg). Apesar de estudos antigos mostrarem resultados expressivos de potencialização com hormônio tireoidiano, este é pouco utilizado na prática clínica.^(17,20-22)

Uma opção importante de tratamento em casos mais graves e não responsivos às estratégias abordadas anteriormente é o uso de inibidor da monoamina oxidase (IMAO).⁽²³⁾ Apesar do risco de efeitos adversos graves, principalmente cardiovasculares, o seu uso em pacientes com DRT pode trazer melhoras expressivas do quadro depressivo. A associação cautelosa de IMAO com antidepressivos tricíclicos (exceto clomipramina)

já mostrou ser uma alternativa para quadros de DRT mais graves.⁽²⁴⁾

O medicamento mais recente aprovado no Brasil para o tratamento de DRT foi a escetamina intranasal.⁽²⁵⁾ Esta molécula é um S-enantiômero da cetamina e tem como principal mecanismo de ação o antagonismo de receptor N-metil D-aspartato. A principal vantagem da sua utilização reside na melhora rápida dos sintomas depressivos quando comparada aos antidepressivos orais, especialmente em casos de ideação suicida. A utilização da escetamina deve ser sempre acompanhada do uso de antidepressivo oral e vem se mostrando uma ferramenta útil no tratamento de quadros mais graves de depressão.⁽²⁶⁻²⁸⁾

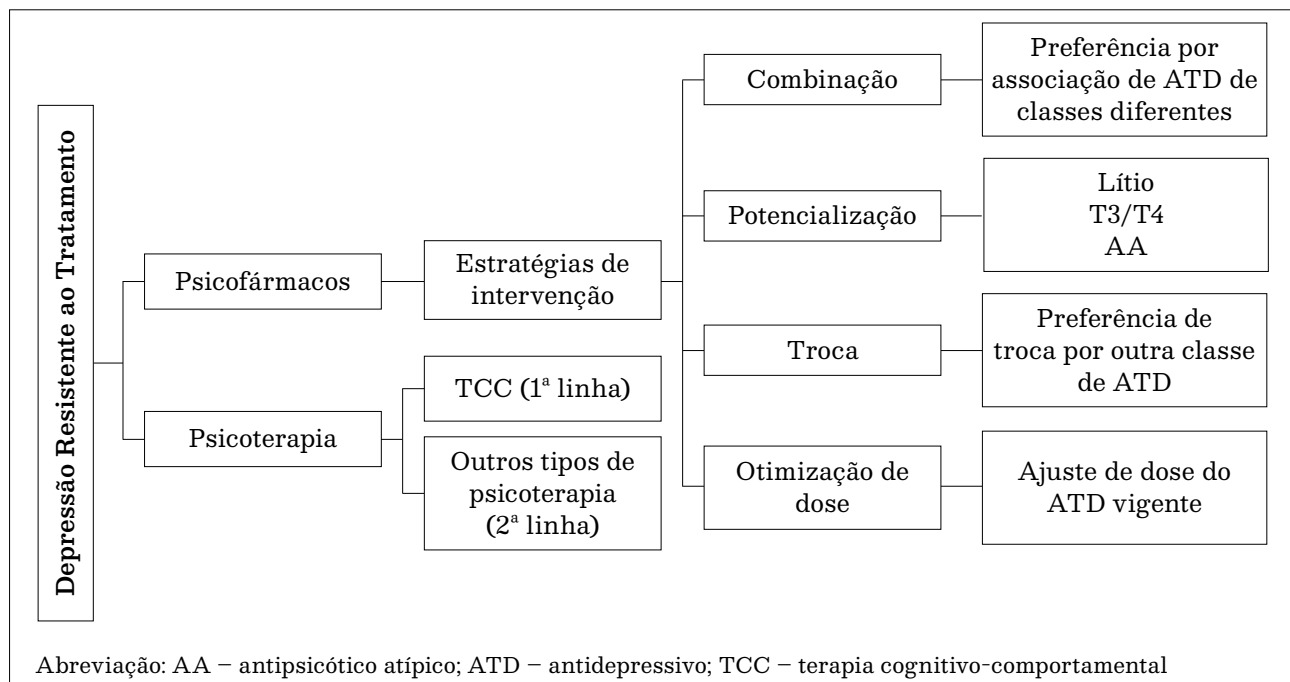


Figura 1

Tratamento de Depressão Resistente ao Tratamento

Neuroestimulação

O tratamento mais eficaz para depressão atualmente é a eletroconvulsoterapia (ECT). As taxas de resposta e remissão para transtorno depressivo maior (TDM) podem chegar a 70%-80% e 40%-50%, respectivamente, enquanto em casos de DRT as taxas de resposta são de cerca de 50%.⁽²⁹⁾ Apesar da possibilidade de efeitos colaterais, principalmente cognitivos, o ECT é o procedimento de primeira linha no tratamento de quadros de DRT com ideação suicida e sintomas psicóticos.

Outro procedimento que vem sendo muito utilizado é a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr).⁽²⁹⁾ Atualmente esta estratégia neuromodulatória tem sido utilizada como tratamento adjuvante de primeira linha em pacientes com DRT devido ao baixo perfil de efeitos colaterais quando comparados, por exemplo, aos da ECT. No entanto, cabe ressaltar que a sua eficácia é inferior a eletroconvulsoterapia. Apesar do avanço nos estudos de estimulação magnética, ainda não há uma padronização dos protocolos que devem ser utilizados em pacientes com DRT.⁽²⁹⁾

Estratégias como estimulação de nervo vago (já aprovada pelo Food and Drug Administration – FDA) e estimulação cerebral profunda (ainda em fase experimental) têm sido cada vez mais estudadas em DRT. Apesar dos resultados promissores, se considerarmos que os pacientes elegíveis falharam a todas as outras formas de tratamento, a sua utilização de forma sistemática

deve ser evitada em razão da escassez de estudos mais consistentes.

Outras estratégias

Uma das principais ferramentas do arsenal terapêutico no tratamento de DRT é a psicoterapia. Apesar da modalidade de psicoterapia com maior base de evidência na literatura para esta condição ser a terapia cognitivo-comportamental (TCC), outras formas de abordagem como a terapia interpessoal, a terapia cognitiva baseada em *mindfulness* (MBCT) e a terapia comportamental dialética também se apresentam como boas alternativas.⁽³⁰⁻³²⁾ Apesar desta aparente superioridade, sempre se orienta que o paciente mantenha a psicoterapia que já está realizando caso esteja bem adaptado a ela. Neste caso a psicoterapia sempre é adjuvante ao tratamento farmacológico.

A TCC é uma modalidade de psicoterapia fundamentada na existência de padrões automáticos de pensamento (crenças), gerando sentimentos e ações secundariamente. Na depressão, os terapeutas têm por objetivo identificar distorções cognitivas (p.ex.: pessimismo) e reestruturá-los. Os principais estudos de TCC para DRT são como estratégia potencializadores, apresentando resultados interessantes de eficácia e, principalmente, de prevenção de recaída e aumento de adesão e velocidade de resposta ao tratamento farmacológico.^(31,33,34)

Muitos estudos recentemente têm utilizado a terapia cognitiva baseada em

mindfulness no tratamento de DRT. Tal modalidade psicoterapêutica combina técnicas de TCC com técnicas de meditação (atenção plena), que além de reduzir sintomas depressivos tem demonstrado redução de recaídas e sintomas ruminativos, além de melhorar qualidade de vida e autocompaixão.⁽³⁵⁻³⁷⁾

A terapia interpessoal, quando comparada à TCC e à MBCT, possui menor evidência de melhora sintomatológica em DRT. Em uma metanálise de 2016, esta técnica psicoterápica mostrou-se efetiva na melhora dos sintomas depressivos, porém o número de estudos em DRT foi inferior ao das outras duas estratégias.⁽³⁸⁾ O objetivo da terapia interpessoal é intervir em dificuldades interpessoais que possam estar funcionando como desencadeadores (ou mantenedores) dos sintomas depressivos.

Outra estratégia interessante no tratamento adjuvante da depressão é a prática regular de exercício físico. O seu benefício como potencializador ao antidepressivo pode ser observado em uma revisão sistemática de 2014.⁽³⁹⁾ No entanto, cabe ressaltar que o seu uso isolado para o tratamento de depressão não é recomendado, e ainda há uma carência na literatura sobre a duração, frequência, intensidade e tipo de exercício físico que seriam os mais adequados em pacientes com DRT.

Perspectivas futuras

Os resultados animadores provenientes dos estudos com cetamina venosa e

escetamina intranasal no tratamento de DRT reforçaram a investigação de outros moduladores glutamatérgicos como estratégia terapêutica nesses pacientes.⁽⁴⁰⁾ Atualmente, três compostos antagonistas NMDA têm sido estudados para quadros depressivos, dois em fase II de estudo (MIJ821 e óxido nitroso) e um em fase III (AXS-05). Além de apresentar melhora sintomatológica, estas substâncias mostraram resultados de melhora rápida dos sintomas depressivos.⁽⁴⁰⁾

Duas outras substâncias que têm ganhado destaque recentemente são a psilocibina e a ayahuasca. Apesar dos resultados inicialmente positivos, ainda não há dados conclusivos sobre a sua aplicabilidade em DRT em razão da ausência de estudos robustos tanto de eficácia, quanto de segurança do seu uso. A toludesvenlafaxina (ou ansifaxina), um inibidor triplo de recaptção de serotonina, noradrenalina e dopamina, também apresentou resultados interessantes no tratamento de depressão em estudos de fase II e III.^(40,41)

No campo da neuromodulação, a estimulação cerebral profunda ainda pode se tornar uma alternativa viável futuramente. Apesar de resultados ainda inconsistentes, tem-se estudado cada vez mais novas áreas cerebrais como potenciais alvos terapêuticos.^(42,43) Outro procedimento que vem sendo cada vez mais estudado é a magnetoconvulsoterapia. Esta técnica consiste em utilizar a estimulação magnética transcraniana para

indução de convulsões. Além de apresentar um perfil de efeitos colaterais melhor do que o ECT, já existem estudos com taxas de resposta promissoras em DRT.⁽⁴⁴⁾

CONCLUSÃO

A maior gravidade e a dificuldade no manejo de pacientes com depressão resistente

ao tratamento tornam esta condição um desafio na prática clínica psiquiátrica. É de extrema importância o diagnóstico correto e a identificação de possíveis causas de pseudorresistência a fim de se prover um tratamento adequado. Nos últimos anos diversas estratégias têm sido desenvolvidas, permitindo aos pacientes tratamento desta grave condição clínica.

REFERÊNCIAS

1. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90. doi:10.1186/1741-7015-9-90
2. WHO. Depression, a global public health concern. *WHO Dep Ment Heal Subst Abus.* 2012;1-8. doi:10.1007/978-3-642-11688-9_20
3. Rizvi SJ, Grima E, Tan M, et al. Treatment-resistant depression in primary care across Canada. *Can J Psychiatry.* 2014;59(7):349-357. doi:10.1177/070674371405900702
4. Gałeczki P, Samochowiec J, Mikułowska M, Szulc A. Treatment-Resistant Depression in Poland-Epidemiology and Treatment. *J Clin Med.* 2022;11(3):1-16. doi:10.3390/jcm11030480
5. Soares B, Kanevsky G, Teng CT, et al. Prevalence and Impact of Treatment-Resistant Depression in Latin America: a Prospective, Observational Study. *Psychiatr Q.* 2021;92(4):1797-1815. doi:10.1007/s11126-021-09930-x
6. Rybak YE, Lai KSP, Ramasubbu R, et al. Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. *Depress Anxiety.* 2021;38(4):456-467. doi:10.1002/da.23135
7. Berlim MT, Turecki G. Treatment-Resistant Refractory Major Depression: A Review of Current Concepts and Methods. *Methods.* 2007;52(1):46-54. doi:10.1177/070674370705200108
8. Ruhé HG, Van Rooijen G, Spijker J, Peeters FPML, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord.* 2012;137(1-3):35-45. doi:10.1016/j.jad.2011.02.020
9. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical Features of Treatment-Resistant Depression. *Psychiatry Interpers Biol Process.* 2001.
10. Dr. Dana L. McMakin, PhD, Dr. Thomas M. Olino, PhD, Ms. Giovanna Porta, MS, Dr. Laura J. Dietz, PhD, Dr. Graham Emslie, MD, Dr. Gregory Clarke, PhD, Dr. Karen Dineen Wagner, MD, PhD, Dr. Joan R. Asarnow, PhD, Dr. Neal D. Ryan, MD, Dr. Boris Birmaher, MD, M. Anhedonia Predicts Poorer Recovery among Youth with Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Treatment Resistant Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(4):404-411. doi: 10.1016/j.jaac.2012.01.011
11. Correa R, Akiskal H, Gilmer W, Nierenberg AA, Trivedi M, Zisook S. Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? *J Affect Disord.* 2010;127(1-3):10-18. doi:10.1016/j.jad.2010.06.036
12. Souery D, Oswald P, Massat I, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(7):1062-1070. doi:10.4088/JCP.v68n0713

13. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-1366. doi:10.1016/S0140-6736(17)32802-7
14. Tundo A, Filippis R de, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World J Psychiatry*. 2015;5(3):330. doi:10.5498/wjp.v5.i3.330
15. Souery D, Serretti A, Calati R, et al. Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(4):512-516. doi:10.1097/JCP.0b013e3182228619
16. Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: Systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy: Review. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(3):174-179. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01458.x
17. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-560. doi:10.1177/0706743716659417
18. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(7):689-701. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10111645
19. Si T, Wang P. When is antidepressant polypharmacy appropriate in the treatment of depression? *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014;26(6):357-359. doi:10.11919/j.issn.1002-0829.214152
20. Nelson JC, Papakostas GI, J. Craig Nelson MD, George I. Papakostas MD. Atypical Antipsychotic Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Am J Psychiatry*. 2009;166(September):980-991. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09030312
21. Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord*. 2014;168:269-275. doi:10.1016/j.jad.2014.05.053
22. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(9):842-848. doi:10.1001/archpsyc.1996.01830090090013
23. Ricken R, Ulrich S, Schlattmann P, Adli M. Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(8):714-731. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.04.003
24. Thomas SJ, Shin M, McInnis MG, Bostwick JR. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: Strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy*. 2015;35(4):433-449. doi:10.1002/phar.1576
25. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=SPRAVATO>. Accessed April 14, 2022.
26. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined with a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(10):616-630. doi:10.1093/ijnp/pyz039
27. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2019;176(6):428-438. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19020172
28. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):139-148. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739

29. Milev R V., Giacobbe P, Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 4. Neurostimulation treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):561-575. doi:10.1177/0706743716660033
30. Parikh S V., Quilty LC, Ravitz P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 2. Psychological treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):524-539. doi:10.1177/0706743716659418
31. Zakhour S, Nardi AE, Levitan M, Appolinario JC. Cognitive-behavioral therapy for treatment-resistant depression in adults and adolescents: A systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2020;42(1):92-101. doi:10.1590/2237-6089-2019-0033
32. Lynch TR, Hempel RJ, Whalley B, et al. Refractory depression - Mechanisms and efficacy of radically open dialectical behaviour therapy (Reframed): Findings of a randomised trial on benefits and harms. *Br J Psychiatry*. 2020;216(4):204-212. doi:10.1192/bjp.2019.53
33. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(4):417-422. doi:10.1001/archpsyc.62.4.417
34. Scott J, Teasdale JD, Paykel ES, et al. Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual symptoms and social functioning in residual depression. *Br J Psychiatry*. 2000;177:440-446.
35. Cladder-Micus MB, Speckens AEM, Vrijzen JN, T. Donders AR, Becker ES, Spijker J. Mindfulness-based cognitive therapy for patients with chronic, treatment-resistant depression: A pragmatic randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2018;35(10):914-924. doi:10.1002/da.22788
36. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse an individual patient data meta-analysis from randomized trials. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(6):565-574. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0076
37. Strauss C, Cavanagh K, Oliver A, Pettman D. Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(4). doi:10.1371/journal.pone.0096110
38. Van Bronswijk S, Moopen N, Beijers L, Ruhe HG, Peeters F. Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: A meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med*. 2019;49(3):366-379. doi:10.1017/S003329171800199X
39. Mura G, Moro MF, Patten SB, Carta MG. Exercise as an add-on strategy for the treatment of major depressive disorder: A systematic review. *CNS Spectr*. 2013;19(6):496-508. doi:10.1017/S1092852913000953
40. Sakurai H, Yonezawa K, Tani H, Mimura M, Bauer M, Uchida H. Novel Antidepressants in the Pipeline (Phase II and III): A Systematic Review of the US Clinical Trials Registry. *Pharmacopsychiatry*. 2022. doi:10.1055/a-1714-9097
41. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2019;49(4):655-663. doi:10.1017/S0033291718001356
42. Morishita T, Fayad SM, Higuchi M aki, Nestor KA, Foote KD. Deep Brain Stimulation for Treatment-resistant Depression: Systematic Review of Clinical Outcomes. *Neurotherapeutics*. 2014;11(3):475-484. doi:10.1007/s13311-014-0282-1
43. Widge AS, Deckersbach T, Eskandar EN, Dougherty DD. Deep brain stimulation for treatment-resistant psychiatric illnesses: What has gone wrong and what should we do next? *Biol Psychiatry*. 2016;79(4):e9-e10. doi:10.1016/j.biopsych.2015.06.005
44. Cretaz E, Brunoni AR, Lafer B. Magnetic seizure therapy for unipolar and bipolar depression: a systematic review. *Neural Plast*. 2015. doi:10.1155/2015/521398