



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Depressão Resistente

Teresa Fernandes Cardoso

Julho de 2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Depressão Resistente

Teresa Fernandes Cardoso

Orientado por:

Dra. Jennifer Santos

Julho de 2018

1. Resumo

A depressão major é uma das perturbações psiquiátricas mais comuns, com uma prevalência de 4,4% a nível mundial e uma prevalência de 7,9% em Portugal. Esta patologia tem-se tornado cada vez mais frequente e apesar dos avanços terapêuticos dos últimos tempos, estima-se que apenas cerca de 30-40% dos doentes atingem a remissão completa. Na realidade, a depressão resistente ao tratamento é um problema comum e merece especial atenção. De acordo com dados estatísticos, há uma grande probabilidade da sua prevalência ser superior a 1/3 dos doentes com depressão.

Na abordagem da depressão resistente, em primeiro lugar é fundamental assegurar que se faz um diagnóstico correcto e que não se está perante um caso de “pseudoresistência”. Deve ser feita uma avaliação cuidada do doente, averiguando a existência de comorbilidades psiquiátricas (bastante frequentes na depressão major) e de eventos psicossociais causadores de stress, já que ambos podem estar relacionados com a ausência de remissão da sintomatologia depressiva. Deve-se confirmar também que não se trata de um caso de doença bipolar e que os sintomas não são explicados por doenças médicas ou fármacos, e por último avaliar se não há má adesão à terapêutica, se a dose e duração da mesma é adequada e se o doente não é um metabolizador rápido.

Um dos grandes problemas nesta temática é o facto de não existir uma definição universal de resistência ou de depressão resistente. Existem vários modelos que definem graus de resistência como o Antidepressant Treatment History Form (ATHF), o Modelo de Thase e Rush (TRSM), o Modelo Europeu (ESM)/ Critérios de Souery et al., o Modelo do Hospital Geral de Massachusetts (MGH-s) e o Modelo de Maudsley (MSM). De uma forma geral, considera-se resistência ao tratamento quando 2 antidepressivos diferentes falham em obter uma resposta adequada.

A etiologia da depressão tem sido amplamente estudada, com várias teorias e abordagens propostas, mas como muitas destas teorias se aplicam à resposta ao tratamento é ainda pouco claro. Têm sido associados à depressão resistente vários factores que podem ser divididos em factores biológicos, factores genéticos e factores clínicos e da personalidade. São exemplos a activação do sistema imunitário, alterações na actividade neuronal, disfunção de neurotransmissores, características melancólicas dos episódios depressivos ou maior carga de eventos traumáticos ou causadores de stress.

As perturbações depressivas têm um grande peso tanto no que diz respeito a consequências para a saúde e qualidade de vida como impacto económico. Mas quando se fala em depressão resistente estes impactos são ainda maiores. As estatísticas mostram que as perturbações depressivas estão em 1º lugar do ranking de maiores contribuintes para a perda de saúde não fatal e que os scores de qualidade de vida são ainda mais baixos na depressão resistente. Nos Estados Unidos, a depressão major está em 2º lugar na lista de doenças com maiores encargos económicos, sendo mais de 40% destes devidos à depressão resistente.

Quando um doente com depressão não responde/responde parcialmente ao primeiro antidepressivo, podem optar-se por várias estratégias farmacológicas como a optimização da dose e duração desse mesmo antidepressivo, a potenciação ou combinação com outro fármaco ou mesmo a substituição por outro antidepressivo da mesma classe ou de uma classe distinta. A alteração dos estilos de vida também pode trazer benefícios. A psicoterapia (terapia cognitivo-comportamental ou terapia interpessoal) quando combinada com a farmacoterapia apresenta ainda melhores resultados do que qualquer uma das duas isoladamente. Quando mesmo assim as abordagens anteriores falham, recorrem-se às técnicas de neuromodulação, que podem ser não invasivas ou invasivas. Das técnicas não invasivas destaca-se a Electroconvulsivoterapia como a abordagem aguda mais eficaz no tratamento da depressão major, superior à farmacoterapia. Já as técnicas invasivas são usadas apenas em último recurso nos casos resistentes mais graves.

Palavras-chave: depressão major, depressão resistente ao tratamento, prevalência, pseudoresistência, definição, modelos de estadiamento, factores de risco, impactos, terapêuticas, farmacoterapia, neuromodulação.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL)

1. Abstract

Major depressive disorder is one of the most common psychiatric disorders, with a world prevalence of 4,4% and a prevalence reaching 7,9% in Portugal. This disorder is becoming more frequent and besides the therapeutic advances of the past times, it's estimated that only about 30-40% of patients achieve complete remission. Actually, treatment-resistant depression is an usual problem and deserves special attention. According to statistics, there's a great probability that its prevalence is more than 1/3 of patients with depression.

In the approach of resistant depression, first of all it's crucial to ensure that a correct diagnosis is made and that it's not a case of *pseudoresistance*. It should be made a careful evaluation of the patient, looking for psychiatric comorbidities (very frequent in major depression) and for psychosocial stressful events, because both can be related to no remission of depressive symptoms. It should also be confirmed that's not a case of bipolar disorder and that depressive features are not better explained by medical conditions or nonpsychiatric medications, and at last review if lack of compliance to treatment is present, dose and duration of antidepressive therapy are adequate and if the patient is a faster metabolizer.

One of the great problems in this subject matter is the fact that a standardized definition of resistance or resistant depression doesn't exist. There are several models that define levels of resistance like the Antidepressant Treatment History Form (ATHF), the Thase and Rush Staging Model (TRSM), the European Staging Model (ESM)/ Souery et al. Criteria, the Massachusetts General Hospital Staging Model (MGH-s) and the Maudsley Staging Model (MSM). In general, resistance to treatment is considered when 2 different antidepressants fail to induce an acceptable response.

The aetiology of depression has been widely studied, with various theories and approaches proposed, but how many of these concepts actually apply to treatment response is even less clear. Resistant depression has been associated with numerous correlates, which can be divided into biological, genetic, clinical and personality-related factors. Some examples are inflammatory system activation, abnormal neural activity,

neurotransmitter dysfunction, melancholic features during depressive episodes, bipolarity and a higher traumatic or stressful load.

Depressive disorders have a high burden on health, quality of life and on economic costs. However, when talking about resistant depression these impacts are even bigger. According to the last statistics, depressive disorders are ranked in first place as the largest contributor to non-fatal health loss and quality of life scores are even lower in resistant depression. In the United States, major depression is the 2nd most costly disorder, with up to 40% of these costs attributed to resistant patients.

When a patient with depression doesn't respond/ partially responds to the first antidepressant, a number of further strategies can be taken, such as optimization with a higher dose and increased duration, augmentation or combination with a second compound or even switching to another antidepressant within the same class or to another class of antidepressants. Lifestyle changes could also have some benefits. Psychotherapy (cognitive behavioural therapy or interpersonal therapy) when combined with antidepressant medication shows better results than any of the two alone. When all previous approaches fail, neuromodulation techniques are the next step. They can be separated into noninvasive interventions, such as Electroconvulsive therapy that is the most efficacious acute approach for major depression (superior to pharmacotherapy), and invasive interventions that are only used as a last resource in the most severe resistant cases.

Key Words: major depressive disorder, treatment-resistant disorder, prevalence, *pseudoresistance*, definition, staging models, risk factors, impacts, treatments, pharmacotherapy, neuromodulation.

Agradecimentos

À Dra. Jennifer Santos, pela confiança, tempo e disponibilidade e por todo o apoio e orientação na elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, familiares e amigos próximos por estarem sempre presentes em todos os momentos, me incentivarem e nunca deixarem de acreditar em mim.

Índice

2. Resumo.....	3
3. Introdução.....	9
4. Perturbação Depressiva Major/ Depressão Major (DM).....	9
3.1 Epidemiologia.....	9
3.2 Critérios de Diagnóstico.....	10
3.3 Classificação segundo Características Clínicas.....	13
3.4 Diagnóstico Diferencial.....	16
5. Depressão Resistente ao Tratamento (TRD).....	17
4.1 Epidemiologia.....	17
4.2 Resistência vs “Pseudoresistência”.....	18
4.3 Definição e Modelos de Estadiamento.....	19
4.3.1 Definição da Agência Europeia do Medicamento (AEM).....	20
4.3.2 Antidepressant Treatment History Form (ATHF).....	20
4.3.3 Modelo de Estadiamento de Thase e Rush (TRSM).....	21
4.3.4 Modelo de Estadiamento Europeu (ESM)/ Critérios de Souery et al.....	22
4.3.5 Modelo de Estadiamento do Hospital Geral de Massachusetts (MGH-s).....	23
4.3.6 Modelo de Estadiamento de Maudsley (MSM).....	24
4.4 Factores de Risco associados a Resistência.....	26
4.5 Impactos/Consequências.....	30
4.6 Estratégias Terapêuticas.....	31
4.6.1 Terapêuticas Farmacológicas.....	31
4.6.1.1 Optimização.....	31
4.6.1.2 Potenciação.....	32
4.6.1.3 Combinação.....	33
4.6.1.4 Substituição.....	34
4.6.2 Terapêuticas Não Farmacológicas.....	35
4.6.2.1 Alteração dos Estilos de Vida.....	35
4.6.2.2 Psicoterapia.....	35
4.6.2.3 Neuromodulação.....	36
6. Conclusão.....	43
7. Referências Bibliográficas.....	44

2. Introdução

Neste artigo de revisão pretende-se abordar diversos aspectos sobre a depressão resistente ao tratamento, entre os quais a sua definição e epidemiologia, comparação entre modelos de estadiamento, abordagem e definição de outcomes, factores de risco e prognóstico, consequências e impactos em diversas áreas, terapêuticas existentes e ainda desafios e perspectivas futuras. Todos estes pontos são de grande relevância para a prática clínica em psiquiatria, fornecendo ferramentas úteis de forma a tornar mais célere o diagnóstico desta patologia e a otimizar o seu tratamento, tendo como objectivo final contribuir para melhorar as taxas de remissão e consequentemente a qualidade de vida dos doentes.

3. Perturbação Depressiva Major/ Depressão Major (DM)

3.1 Epidemiologia

Segundo os dados mais recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2015), a prevalência mundial da depressão major é de cerca de 4,4% (em Portugal a prevalência anual é de 7,9% de todas as perturbações depressivas), estimando-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram desta patologia.¹⁶ Praticamente metade da população responsável por estes números pertence ao Sudeste Asiático e ao Pacífico Ocidental.¹⁶ A prevalência tem vindo a aumentar (com um aumento de 18,4% entre 2005 e 2015), traduzindo o crescimento da população global e um aumento proporcional nas faixas etárias em que a depressão é mais frequente.¹⁶ É 1,5-3 vezes mais comum no sexo feminino (5,1%) do que no sexo masculino (3,6%) e as taxas de prevalência atingem o pico na idade adulta mais avançada (entre os 55-74 anos).^{1,16}

A sua incidência atinge o pico por volta dos 20 anos. Apesar de poder ter início em qualquer idade, a probabilidade aumenta a partir da puberdade.¹

Além disso, o aumento da idade não altera o percurso da doença e também não existem grandes diferenças entre géneros no que toca a sintomas, percurso da doença, resposta à terapêutica ou suas consequências.¹

3.2 Critérios de Diagnóstico

De acordo com o DSM-V, as perturbações depressivas incluem várias categorias diagnósticas: perturbação depressiva major (incluindo o episódio depressivo major), perturbação depressiva persistente (distímia), perturbação disruptiva por desregulação do humor (faixas etárias entre os 7 e 18 anos), perturbação disfórica pré-menstrual, perturbação depressiva induzida por substâncias/medicação, perturbação depressiva devida a outra condição médica, outra perturbação depressiva especificada e perturbação depressiva não especificada.¹ Este trabalho vai ocupar-se mais especificamente da perturbação depressiva major, fazendo-se apenas uma breve referência à perturbação depressiva persistente.

Segundo o DSM-V, estão definidos como critérios de diagnóstico para um **episódio depressivo major**, os seguintes ¹:

A- ≥ 5 dos seguintes sintomas estiveram presentes durante 2 semanas e constituem uma mudança em relação ao funcionamento anterior (≥ 1 dos sintomas é humor deprimido ou perda de interesse):

1. Humor deprimido a maior parte do dia, quase todos os dias (p.ex. tristeza, vazio, desesperança, crises de choro); em crianças e adolescentes o humor é mais irritável.
2. Diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (atividades que anteriormente proporcionavam prazer, podendo haver também diminuição da libido).
3. Perda ou ganho ponderal sem estar a fazer dieta intencional (p.ex. alteração de $>5\%$ do peso corporal num mês), ou redução ou aumento do apetite, quase todos os dias; em crianças, considerar o insucesso em ganhar o peso esperado.
4. Insónia ou hipersónia quase todos os dias (a insónia quando presente é mais comum ser intermédia ou terminal; a hipersónia tanto pode ocorrer durante a noite como durante o dia).
5. Agitação ou lentificação psicomotora quase todos os dias (observadas por outras pessoas).
6. Fadiga ou astenia quase todos os dias (sem esforço físico, mesmo para as tarefas mais leves).

7. Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva (que podem ser delirantes) quase todos os dias (p.ex. desvalorização irrealista sobre o próprio, ruminacões sobre insucessos passados, interpretação de situações banais do dia-a-dia como evidências de defeitos pessoais e responsabilização exagerada pelas adversidades).
 8. Diminuição da capacidade de concentração ou indecisão, quase todos os dias (os doentes podem referir dificuldades de memória que revertem com o tratamento da depressão; ter em atenção especial o caso dos idosos pois estes sintomas podem ser confundidos com sinais iniciais de uma demência – pseudodemência – já que um episódio depressivo pode ser a apresentação inicial/pródromo de uma demência); nas crianças pode haver uma queda no rendimento escolar.
 9. Pensamentos recorrentes sobre a morte (não só medo de morrer), ideação suicida sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para o cometer.
- B- Provocam sofrimento clinicamente significativo ou comprometem várias áreas do funcionamento.
- C- Não são atribuídos aos efeitos de uma substância nem a outra patologia médica.
- D- Não são melhor explicados por qualquer tipo de perturbação psicótica ou perturbação do espectro da esquizofrenia.
- E- Nunca existiu nenhum episódio maníaco ou hipomaníaco anteriormente.

Os sintomas anteriormente descritos devem estar presentes quase todos os dias, com a excepção da ideação suicida e obviamente das alterações do peso. As queixas mais frequentes são a insónia e a fadiga/astenia, sendo menos comuns as alterações psicomotoras. Estas últimas tal como a presença de culpa delirante são indicadoras de maior gravidade.¹

A depressão major tem uma elevada mortalidade, em boa parte devido ao suicídio. Este desfecho pode ser motivado por vários factores: vontade de desistir perante adversidades tidas como intransponíveis, vontade de pôr um fim a dor emocional extrema, incapacidade de prever uma vida futura com prazer ou não querer ser um fardo para terceiros. Estão definidos variados factores de risco para o comportamento suicida, entre os quais uma história prévia de tentativas de suicídio, que parece ser o factor mais consistente. Entre outros há a referir: ser do sexo masculino (maior risco de suicídio consumado, enquanto que no sexo feminino há maior risco de tentativa de suicídio), ser solteiro ou viver sozinho e sentimentos marcados pela desesperança. A perturbação da personalidade *borderline* está também associada a um risco aumentado de tentativa de suicídio. De realçar que a

probabilidade de tentativa de suicídio diminui a partir da meia-idade, mas o mesmo não ocorre com o suicídio consumado.¹

É importante referir que não existe até à data nenhum teste laboratorial com sensibilidade e especificidade suficientes para ser usado como ferramenta diagnóstica na depressão major.¹

Uma forma mais crónica de depressão, mas com menor intensidade sintomática é designada por **perturbação depressiva persistente (distímia)**, que engloba a perturbação depressiva major crónica e a perturbação distímica anteriormente descritas no DSM-IV. Para o diagnóstico desta perturbação são necessários:^{1,2}

- A- Humor deprimido a maior parte do dia, durante mais dias do os dias em que este sintoma não está presente, durante pelo menos 2 anos; em crianças e adolescentes, o humor pode ser irritável e a duração pode ser igual ou superior a 1 ano.
- B- Presença, enquanto deprimido, de ≥ 2 dos seguintes:
 - 1. Anorexia ou hiperfagia
 - 2. Insónia ou hipersónia
 - 3. Astenia ou fadiga
 - 4. Baixa auto-estima
 - 5. Dificuldades de concentração ou em tomar decisões
 - 6. Sentimentos de desesperança
- C- Durante os 2 anos (1 ano para crianças ou adolescentes) de perturbação, o indivíduo nunca ficou sem os sintomas dos Critérios A e B por >2 meses consecutivos.
- D- Os critérios para perturbação depressiva major podem estar continuamente presentes por 2 anos.
- E- Nunca ocorreu um episódio maníaco ou um hipomaníaco, e nunca se verificaram os critérios de perturbação ciclotímica.
- F- Não é melhor explicada por qualquer tipo de perturbação psicótica ou perturbação do espectro da esquizofrenia.
- G- Os sintomas não são atribuídos aos efeitos de uma substância nem a outra patologia médica.
- F- Os sintomas provocam sofrimento clinicamente significativo ou comprometem várias áreas do funcionamento.

3.1 Classificação segundo Características Clínicas

Segundo o DSM-V, podemos acrescentar à classificação diagnóstica da perturbação depressiva major vários especificadores de gravidade, evolução e características do episódio.^{1,2}

- **Episódio único** ou **recorrente** (um episódio é recorrente se houver um intervalo de ≥ 2 meses consecutivos entre episódios em que não são satisfeitos os critérios para um episódio depressivo major).

- **Gravidade:**

- **Leve-** poucos sintomas além dos necessários para fazer o diagnóstico, causam sofrimento, mas que é suportável, e comprometem pouco o funcionamento social e profissional.
- **Moderada-** O número de sintomas, intensidade e prejuízo funcional estão entre o “leve” e “grave”.
- **Grave-** número de sintomas além do necessário para fazer o diagnóstico, causam grave sofrimento, e comprometem bastante o funcionamento social e profissional.

- **Com sintomas ansiosos-** ≥ 2 dos seguintes, durante a maioria dos dias num episódio depressivo major:

1. Sensação de nervosismo/tensão.
2. Sensação anormal de inquietação.
3. Dificuldade de concentração devido a preocupação.
4. Receio que algo terrível aconteça.
5. Sentimento de poder perder o auto-controlo.

Os episódios com sintomas ansiosos podem ser leves (2 sintomas), moderados (3 sintomas), moderados-graves (4/5 sintomas) ou graves (4/5 sintomas com agitação psicomotora). Elevados níveis de ansiedade têm sido associados a maior duração da patologia, risco de suicídio aumentado e maior probabilidade de não resposta ao tratamento.

- **Com características melancólicas:**

A- Ocorre 1 dos seguintes durante o período mais grave do episódio actual:

1. Perda (não apenas uma diminuição) de prazer em todas, ou quase todas, as actividades
2. Ausência de reactividade a estímulos agradáveis (o humor não melhora ou melhora apenas parcialmente durante poucos minutos)

B- Ocorrem ≥ 3 dos seguintes:

1. Prostração profunda, desespero, taciturnidade, vacuidade
2. Humor deprimido normalmente pior de manhã
3. Despertar precoce (antes do habitual)
4. Lentificação ou agitação psicomotoras
5. Anorexia ou perda de peso relevantes
6. Culpa excessiva

As características melancólicas são mais comuns em doentes internados do que em doentes de ambulatório e acontecem mais frequentemente em episódios depressivos mais graves e com características psicóticas.

- **Com características atípicas-** durante a maioria dos dias num episódio depressivo major:

A- Humor reactivo (o humor melhora, podendo tornar-se eutímico, com estímulos agradáveis)

B- ≥ 2 dos seguintes:

1. Hipersónia
2. Hiperfagia ou aumento de peso relevantes
3. “Leaden paralysis” (sensação de peso nos braços/pernas)
4. Sensibilidade à rejeição interpessoal que causa deterioração do funcionamento social e profissional (ocorre mesmo fora dos períodos em que a pessoa não está deprimida)

C- Não são preenchidos os critérios para características melancólicas ou catatonia no mesmo episódio.

- **Com catatonia-** ≥ 3 dos seguintes:

1. Estupor (ausência de actividade psicomotora)
2. Catalepsia (manutenção de uma postura contra a gravidade por longos períodos, por indução passiva)
3. Flexibilidade cêrea (ligeira resistência à mobilização passiva)

4. Mutismo (resposta verbal ausente ou praticamente ausente)
 5. Negativismo (oposição ou resposta nula a ordens/estímulos externos)
 6. Manutenção espontânea de uma postura contrária à gravidade
 7. Maneirismos (caricatura de comportamento normal)
 8. Estereotípias (movimentos repetitivos frequentes)
 9. Agitação, não relacionada a estímulos externos
 10. Esgares
 11. Ecolalia (imitação da fala de outra pessoa)
 12. Ecopraxia (imitação dos movimentos de outra pessoa)
- **Com características psicóticas**- quando estão presentes delírios e/ou alucinações:
 - **Congruentes com o humor** (o conteúdo está relacionado com os temas depressivos típicos)
 - **Incongruentes com o humor** (o conteúdo não está relacionado com os temas depressivos típicos ou é uma mistura de temas incongruentes e congruentes com o humor)
 - **Com características mistas** (são factor de risco para o desenvolvimento de doença bipolar):
 - A- ≥ 3 dos seguintes sintomas maníacos/hipomaníacos na maioria dos dias num episódio depressivo major:
 1. Humor elevado/expansivo
 2. Auto-estima elevada ou grandiosidade
 3. Mais comunicativo que o normal ou pressão para continuar a falar
 4. Fuga de ideias ou experiência subjectiva de aceleração do pensamento
 5. Maior energia ou actividade dirigida para objectivos (sociais, profissionais, sexuais...)
 6. Maior envolvimento em actividades que podem ter consequências prejudiciais
 7. Diminuição da necessidade de dormir (ao contrário da insónia, não se sente cansado por dormir menos)
 - B- Estes sintomas são observados por outras pessoas e são uma mudança em relação ao habitual do indivíduo.
 - C- Se os sintomas do doente cumprirem os critérios para mania/hipomania, o diagnóstico deverá ser de Perturbação bipolar tipo I ou II.

- D- Os sintomas mistos não são atribuídos aos efeitos de uma substância.
- **Com padrão sazonal (só se aplica no episódio recorrente)** (estes são mais prevalentes em faixas etárias mais jovens e em regiões de maior latitude):
 - A- Existe relação temporal entre o início dos episódios depressivos e determinada estação do ano (frequentemente no outono e inverno) (excluir os casos em que há contribuição de factores psicossociais nessas mesmas estações do ano).
 - B- Remissões completas ou viragens para mania/hipomania também ocorrem em épocas específicas do ano (frequentemente na primavera).
 - C- Nos últimos 2 anos, ocorreram 2 episódios depressivos major com padrão sazonal, e não ocorreu nenhum episódio sem padrão sazonal nesse mesmo período.
 - D- Os episódios depressivos major sazonais são em maior número que os não sazonais, que ocorreram durante a vida do doente.
 - **Com início no parto**
 - **Não especificado**
 - **Em remissão:**
 - **Parcial-** presença de sintomas, mas não são cumpridos todos os critérios ou ausência de sintomas durante <2 meses após o fim do episódio depressivo.
 - **Completa-** ausência de sintomas durante os últimos 2 meses.

3.2 Diagnóstico Diferencial

De forma a diagnosticar-se correctamente um episódio depressivo major, é importante saber distingui-los de outras perturbações psiquiátricas que se podem apresentar com sintomas semelhantes, como por exemplo:¹

- Tristeza – existirem períodos de tristeza durante a vida que são inerentes a qualquer indivíduo; não devem ser considerados episódios depressivos major, a menos que sejam cumpridos os critérios de gravidade (5 dos 9 sintomas), duração (na maior parte do dia, quase todos os dias, ≥2 semanas) e sofrimento clinicamente significativo.

- Perturbação de adaptação com humor deprimido – diferenciar de um episódio depressivo major que surgiu em resposta a um evento psicossocial.
- Episódios maníacos com humor irritável ou episódios mistos – podem por vezes ser confundidos com episódios depressivos major em que o humor é irritável.
- Perturbação de défice de atenção/hiperatividade – a dificuldade de concentração e a reduzida tolerância à frustração são sintomas que podem estar presentes em ambas as patologias.
- Perturbação depressiva/bipolar induzida por uma substância – averiguar se existe algum fármaco/substância que esteja relacionado cronologicamente com o aparecimento da sintomatologia (p. ex. na síndrome de abstinência de cocaína).
- Perturbação do humor por outra patologia médica – por exemplo no hipotireoidismo, esclerose múltipla ou AVC (Acidente Vascular Cerebral), em que a perturbação do humor é uma consequência fisiopatológica destas doenças; o exame objectivo e análises laboratoriais podem revelar achados que apontem para alguma condição médica.

4. Depressão Resistente ao Tratamento (TRD)

4.1 Epidemiologia

Na DM o objectivo terapêutico óptimo é a remissão completa dos sintomas. No entanto apesar dos avanços farmacológicos das últimas décadas, estudos demonstram que apenas 30-40% dos doentes atingem a remissão completa.^{4,8} Dados do estudo STAR*D sugerem que apenas cerca de <50% dos doentes alcança a remissão após várias terapêuticas farmacológicas ^{4,11}, sendo que a taxa de remissão diminui significativamente após a terapêutica com 2 fármacos antidepressivos (caindo para cerca de 13%).⁴

Segundo a literatura, estima-se que 30-45% dos doentes com diagnóstico de DM não respondam adequadamente ao antidepressivo de 1ª linha, sendo que dentro destes 12-15% têm uma resposta parcial e 19-34% não respondem de todo.^{3,5}

Tendo em conta estes dados, a depressão resistente é um problema clínico comum e a sua prevalência é muito provavelmente superior a 1/3 dos doentes com depressão ⁶ (com variações estimadas entre 30-50%).⁷

4.2 Resistência vs “Pseudoresistência”

Na abordagem da depressão resistente é importante ter em consideração vários factores. De todos o de maior importância é sem dúvida assegurar que se faz um diagnóstico primário correcto, dada a importância de se perceber se estamos realmente perante um caso de resistência ou se na verdade se trata de um caso de “pseudoresistência”.

Na depressão major é comum existirem comorbilidades psiquiátricas, sendo as mais frequentes as perturbações de ansiedade, perturbações da personalidade (mais especificamente a *borderline*), abuso de substâncias, perturbação obsessivo-compulsiva ou a anorexia e bulimia nervosas. Um tratamento inadequado destas condições pode estar associado a uma não melhoria dos sintomas depressivos.^{1,3,4}

Além disso, deve ter-se em atenção que uma grande percentagem de casos considerados como resistentes à terapêutica são na verdade casos de doença bipolar não diagnosticada.^{3,4}

Determinadas doenças médicas (p.ex. apneia do sono, anemia, hipotireoidismo, hipogonadismo, diabetes mellitus, infecção pelo HIV, dor crónica, doença de Parkinson, doença cerebrovascular, demência ou esclerose múltipla) e fármacos (como os corticóides, interferão α , alguns agentes usados na quimioterapia, α -metildopa, vareniclina, tamoxifeno, efavirenz, contraceptivos orais ou triptanos), podem provocar sintomas/efeitos secundários que mimetizam sintomas depressivos.^{3,4}

Entre outras causas bastante frequentes de “pseudoresistência” temos a considerar: uma dosagem subótima, duração insuficiente ou má adesão à farmacoterapia antidepressiva, ou ainda a possibilidade de estar na presença de um metabolizador rápido (farmacocinética atípica, em que a eficácia do antidepressivo está reduzida).^{3,4}

Por fim, deve-se apurar se existem eventos causadores de stress psicossocial associados, como perdas significativas, conflitos interpessoais, problemas financeiros ou laborais, mudanças de ciclo de vida, violência física/psicológica ou isolamento social.³

4.3 Definição e Modelos de Estadiamento

De facto, determinar o número de doentes resistentes à terapêutica é difícil devido ao uso de várias definições de resistência, resposta ao tratamento e remissão publicadas na literatura.

A gravidade da depressão pode ser classificada através de diversas escalas, como é o caso da Escala de Impressão Clínica Global (CGI), da Escala de Montgomery-Asberg para a Depressão (MADRS) e da Escala de Hamilton para a Depressão (HAM-D). Destas, a HAM-D é a mais utilizada e é considerada o gold-standard, recorrendo a 17 itens para avaliar a gravidade dos sintomas depressivos (Fig.1).^{3,4}

TOTAL ITEMS 1 TO 17: _____
0 - 7 = Normal
8 - 13 = Mild Depression
14-18 = Moderate Depression
19 - 22 = Severe Depression
≥ 23 = Very Severe Depression

Fig.1- Score total da Escala de Hamilton.
Adaptado de Hamilton, M. Journal of
Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.
23:56-62, 1960.

Por norma, uma resposta adequada à terapêutica verifica-se quando há uma diminuição de $\geq 50\%$ nos scores das escalas de avaliação, com um score final na HAM-D de ≤ 15 . Uma resposta parcial ocorre quando há uma diminuição de $>25\%$ mas $<50\%$ nos scores e quando não há resposta com significado clínico, estamos perante uma ausência de resposta. Já uma remissão requer a ausência de sintomas ou apenas a presença de sintomas residuais mínimos, existindo uma recuperação do funcionamento psicossocial do doente e um score final na HAM-D de ≤ 7 . É importante distinguir remissão de recuperação, sendo esta última definida como a ausência de sintomas de depressão major por ≥ 8 semanas.^{3,5}

Em relação à definição de resistência, ainda não é aceite uma definição universal para depressão resistente. De facto, a adopção universal de uma definição traria benefícios na medida em que aumentaria a homogeneidade das populações usadas nos ensaios clínicos, o que por sua vez melhoraria a compreensão e interpretação dos resultados obtidos e a comunicação entre a vertente de investigação e a clínica.⁸

Existem, por conseguinte, vários modelos de estadiamento que apontam requisitos específicos a ter em conta antes de se assumir um diagnóstico de resistência. Um modelo

ideal deveria permitir classificar os doentes segundo o seu grau de resistência ao tratamento de depressão major, prever a probabilidade de remissão futura e orientar a selecção da terapêutica.⁸ Infelizmente, estes modelos variam bastante nos graus de resistência que descrevem.

Comparam-se de seguida as várias definições e os modelos de estadiamento de resistência mais conhecidos.

4.3.1 Definição da Agência Europeia do Medicamento (AEM)

Inicialmente foi proposta por Berlim e Turecki, tendo sido revista posteriormente pela AEM.⁸ Esta define resistência como a falha em induzir uma resposta aceitável com ≥ 2 antidepressivos consecutivos de classes diferentes (mecanismos de acção diferentes), numa dose e duração adequadas.^{3,8,9,13-16}

É uma definição bastante fácil de aplicar. No entanto dada a sua simplicidade, não define uma dosagem nem duração específicas do tratamento. Também implica uma mudança de classe de antidepressivo e não inclui estratégias de combinação ou potenciação farmacológica, nem outro tipo de tratamentos.^{3,8}

4.3.2 Antidepressant Treatment History Form (ATHF)

Antidepressant Treatment History Form (ATHF)	
0	Sem tratamento
1	<ul style="list-style-type: none"> Farmacoterapia <4 semanas ou < que a dose mínima adequada 1-3 sessões de ECT Para a DM c/ sintomas psicóticos: + <400mg em equivalentes de clorpromazina ou <3 semanas
2	<ul style="list-style-type: none"> Farmacoterapia ≥ 4 semanas < que a dose mínima adequada 4-6 sessões de ECT Para a DM c/ sintomas psicóticos: sempre quando <400mg em equivalentes de clorpromazina ou <3 semanas ou quando monoterapia com antipsicótico
3	<ul style="list-style-type: none"> Farmacoterapia ≥ 4 semanas na dose mínima adequada 7-9 sessões de ECT unilateral

	<ul style="list-style-type: none"> Para a DM c/ sintomas psicóticos: + ≥ 400 em equivalentes de clorpromazina ou ≥ 3 semanas
4	<ul style="list-style-type: none"> Farmacoterapia ≥ 4 semanas > que a dose mínima adequada ou nível 3 + lítio ≥ 2 semanas 10-12 sessões de ECT unilateral ou 7-9 sessões de ECT bilateral Para a DM c/ sintomas psicóticos: + ≥ 400 em equivalentes de clorpromazina e ≥ 3 semanas
5	<ul style="list-style-type: none"> Nível 4 + lítio ≥ 2 semanas ≥ 13 sessões de ECT unilateral ou ≥ 10 sessões de ECT bilateral Para a DM c/ sintomas psicóticos: + ≥ 400 em equivalentes de clorpromazina e ≥ 3 semanas

ECT- electroconvulsivoterapia

Este modelo dá uma classificação de 0-5 a cada tratamento, podendo ir-se somando os scores de todos os tratamentos realizados no episódio actual.⁸ Tem como vantagens fazer referência à dosagem e duração das terapêuticas, não assumir qualquer hierarquia de antidepressivos (já que avalia cada tratamento individualmente) e de incluir os subtipos de depressão major com e sem características psicóticas.⁸

No entanto, não tem em conta estratégias de combinação terapêutica (apenas de potenciação), o número total de tratamentos usados não é explícito (podem ser incorporados no score tantos quanto necessário), nem inclui outros tratamentos como a psicoterapia.⁸

4.3.3 Modelo de Estadiamento de Thase e Rush (TRSM)

Modelo de Estadiamento de Thase e Rush (TRSM)	
Estádio I	Falha de ≥ 1 tratamento adequado com 1 classe major de antidepressivos
Estádio II	Falha de ≥ 2 tratamentos adequados com ≥ 2 classes diferentes de antidepressivos
Estádio III	Resistência ao estágio II + Falha de 1 tratamento adequado com um TCA
Estádio IV	Resistência ao estágio III + Falha de 1 tratamento adequado com MAOI
Estádio V	Resistência ao estágio III + 1 sessão de ECT bilateral

TCA- antidepressivo tricíclico; MAOI- inibidor da monoaminoxidase

Neste caso, o estadiamento da resistência é feito de acordo com o número de classes de antidepressivos que não foram eficazes, começando pelos mais comumente utilizados (SSRIs e TCAs) até aos tratamentos menos usados (MAOIs e ECT).⁸

Este método possui diversas limitações entre as quais: não são definidas dose nem duração dos tratamentos; não é perceptível se no Estádio I a ausência de resposta a apenas 1 antidepressivo é considerado realmente resistência e se não poderá incluir 2 SSRIs sequenciais; implica uma hierarquia de antidepressivos (considera que os MAOIs são mais eficazes que os TCAs e estes mais eficazes que os SSRIs, o que não tem evidência na literatura); supõe que a mudança para um agente de uma classe diferente é mais eficaz que para um da mesma classe, e que portanto uma ausência de resposta a 2 agentes de classes diferentes é mais difícil de tratar do que uma ausência de resposta a 2 agentes da mesma classe; não considera estratégias de combinação ou potenciação nem tratamentos como a psicoterapia.^{3,8}

4.3.4 Modelo de Estadiamento Europeu (ESM)/ Critérios de Souery et al.

Modelo de Estadiamento Europeu (ESM)		
Ausência de resposta	Sem resposta a 1 tratamento adequado com TCA, MAOI, SSRI, SNRI, ECT ou outros antidepressivos	Durante 6-8 semanas
Depressão resistente ao tratamento	Resistência a ≥ 2 tratamentos adequados com antidepressivos de diferentes classes	<ul style="list-style-type: none"> • <u>TRD1</u>: durante 12-16 semanas • <u>TRD2</u>: durante 18-24 semanas • <u>TRD3</u>: durante 24-32 semanas • <u>TRD4</u>: durante 30-40 semanas • <u>TRD5</u>: durante 36 semanas – 1 ano
Depressão resistente crónica	Resistência a vários antidepressivos, incluindo estratégia de aumento	Durante ≥ 12 meses (pelo menos 5 antidepressivos diferentes)

SSRI- inibidor selectivo da recaptção da serotonina; SNRI- inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina

Este modelo distingue 3 categorias: doentes que não respondem à terapêutica, depressão resistente e por fim depressão resistente crónica, depois de 1 ano de ausência de resposta a

múltiplas terapêuticas. Beneficia do facto de incluir a duração do tratamento e de não apresentar nenhuma hierarquia de eficácia de antidepressivos.^{3,8}

Apesar disso, levantam-se várias questões: a separação das categorias de resistência e resistência crónica é arbitrária (esta última podia p.ex. ser um 6º estágio da depressão resistente- TRD6); sugere também há uma eficácia diferente entre mudanças de classe; não está claro que é necessário aumentar o número de terapêuticas diferentes (mas sim apenas a duração) para aumentar também o nível de resistência; não refere se as estratégias de combinação ou potenciação estão incluídas nas categorias de resistência TRD1-TRD5, mas a potenciação tem de estar presente na categoria de resistência crónica; também não considera tratamentos não farmacológicos.⁸

4.3.5 Modelo de Estadiamento do Hospital Geral de Massachusetts (MGH-s)

Modelo de Estadiamento do Hospital Geral de Massachusetts (MGH-s)	
Ausência de resposta a cada tratamento adequado com 1 antidepressivo (≥ 6 semanas de uma dose adequada)- gera um score geral de resistência	1 ponto por tratamento
Optimização da dose, optimização da duração, potenciação ou combinação de cada tratamento- aumentam o score	0,5 pontos por estratégia de optimização ou aumento
ECT	3 pontos

É um modelo mais quantitativo que fornece o grau de resistência fazendo um score do número de falhas terapêuticas e da optimização e intensidade das mesmas. Tem como vantagens ter em conta a optimização (aumento) da dose e da duração separadamente e abranger opções de combinação e potenciação. Não envolve hierarquia de antidepressivos nem preferência por mudança entre classes diferentes/dentro da mesma classe. Ao originar um score contínuo discrimina melhor níveis baixos de níveis altos de resistência.^{3,8}

Contudo, os scores parecem atribuídos arbitrariamente e confere o mesmo peso à optimização da dose e duração da terapêutica que à combinação/potenciação, quando na verdade as últimas são de eficácia superior.⁸

De realçar ainda que Peterson et al. compararam o MGH-s com o TRSM num estudo de 2005, o qual revelou que o MGH-s é superior na previsão de ausência de remissão que o TRSM.^{3,8}

4.3.6 Modelo de Estadiamento de Maudsley (MSM)

Modelo de Estadiamento de Maudsley (MSM)		
Duração	<ul style="list-style-type: none"> • Aguda (≤ 12 meses) • Sub-aguda (13-24 meses) • Crónica (> 24 meses) 	1 2 3
Gravidade dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> • Subclínico • Com sintomas <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ligeiros ➤ Moderados ➤ Graves sem psicose ➤ Graves com psicose 	1 2 3 4 5
Falhas terapêuticas	<ul style="list-style-type: none"> • Nível 1: 1-2 antidepressivos • Nível 2: 3-4 antidepressivos • Nível 3: 5-6 antidepressivos • Nível 4: 7-10 antidepressivos • Nível 5: > 10 antidepressivos 	1 2 3 4 5
Potenciação terapêutica	<ul style="list-style-type: none"> • Não usado • Usado 	0 1
ECT	<ul style="list-style-type: none"> • Não usado • Usado 	0 1

Este modelo origina um score total que varia entre 3 e 15, e que de acordo com o mesmo permite classificar a depressão resistente em 3 categorias: ligeira (scores entre 3-6), moderada (entre 7-10) e grave (entre 11-15). É de fácil utilização e tal como o MGH-s também não tem preferência por mudança entre classes/ dentro da mesma classe de antidepressivos. Inclui ainda a potenciação terapêutica e a ECT. Uma das grandes

vantagens sobre ou outros modelos é que fornece informação sobre a duração e gravidade da doença, podendo por isso ser usado com um modelo tri-dimensional (informação sobre a duração, gravidade e tratamento da doença).⁸

Todavia, para além da potenciação, podia ter sido incorporada a combinação terapêutica, tal como o número de vezes que ambas foram usadas. A duração da doença também parece ter sido dividida arbitrariamente. Por fim os próprios autores chegam a sugerir que poderiam ter sido incluídos o nível de comprometimento funcional e factores de stress psicossocial como pontos adicionais.⁸

Segundo a literatura, o MSM conseguiu prever correctamente 85,5% dos casos de resistência ao tratamento. Além disso estudos apontam para o facto do score total desta classificação estar associada com a ausência de remissão no final do tratamento (a terapêutica, duração e gravidade do episódio também estão independentemente associados). Finalmente, igualmente promissor é o facto do MSM prever ainda o outcome clínico a longo-prazo, sendo que scores elevados prevêm a persistência de sintomatologia depressiva durante o follow-up (sintomas presentes em mais de 50% do tempo).⁸

Depois de descrever cada um dos modelos de estadiamento de depressão resistente, são resumidas no quadro seguinte as características e diferenças mais importantes entre cada um deles:

	Funcionalidade perceptível	Hierarquia de AD ou preferência por mudança entre classes	Potenciação/ Combinação	Inclusão de Tx não-farmacológicas	Informação prognóstica adicional
Definição da AEM	Não especifica doses nem duração	Preferência por mudança entre classes	Não	Não	Não
ATHF	Boa	Não	Só potenciação	Só ECT	Não
TRSM	Não especifica doses nem duração	Hierarquia de AD + Preferência por mudança entre classes	Não	Só ECT	Não
ESM/ Souery et al.	não é claro que é necessário ↑ o nº de Tx	Preferência por mudança entre classes	Só potenciação na depressão resistente crónica	Não	Duração do Tx

MGH-s	Boa	Não	Ambas	Só ECT	Não
MSM	Boa	Não	Só potenciação	Só ECT	Duração do episódio e gravidade inicial

AD- antidepressivo; Tx- tratamento

4.4 Factores de Risco associados a Resistência

Embora as causas que estão na base do desenvolvimento da patologia depressiva não estejam esclarecidas, parecem haver desregulações a vários níveis que contribuem para o processo patológico e gravidade do mesmo. Apresenta-se de seguida vários factores que, de acordo com a literatura, se pensa estarem associados à depressão major e mais concretamente à depressão resistente:

- **Factores Biológicos**

- Activação do Sistema Imunitário- pensa-se que existe uma relação bidireccional entre inflamação (com as citocinas pro-inflamatórias no papel principal) e depressão.⁹ Um estudo deste ano apresentou resultados consistentes com esta hipótese, revelando níveis elevados da Proteína C-reativa (PCR) nos doentes com depressão major comparativamente com doentes saudáveis, e ainda mais elevados em doentes com depressão resistente ao tratamento. No mesmo estudo, o aumento da PCR também foi associado a alguns fenótipos clínicos presentes na depressão, incluindo sintomas psicomotores, fadiga e perturbações do sono, sintomas de ansiedade, índice de massa corporal elevado e história de eventos traumáticos na infância.¹⁰ Se estes doentes beneficiariam de um tratamento com anti-inflamatórios seria uma boa questão para ensaios futuros. Um mecanismo que pode explicar a razão pela qual da inflamação está associada a falta de resposta aos SSRIs é o facto de a nível celular, os neurónios, a microglia e os macrófagos reagirem a uma resposta inflamatória, activando vias metabólicas que reduzem a disponibilidade sináptica da serotonina e que afectam o metabolismo do triptofano.¹⁰ Também têm sido relacionados com a depressão resistente, valores plasmáticos reduzidos de uma co-enzima, a co-enzima Q10, pondo-se a hipótese da suplementação com esta

enzima como terapêutica adjuvante, hipótese ainda sem eficácia comprovada até à data.⁹

- Desregulações do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal (HPA)- pensa-se que o eixo HPA seja hiperactivado na depressão, sendo activado pela proliferação de citocinas inflamatórias, levando à libertação de cortisol.⁹ Com efeito, já há bastante tempo que o cortisol tem sido associado à depressão, estando descritos níveis aumentados desta hormona em doentes deprimidos e níveis diminuídos em doentes sob terapêutica crónica com imipramina (um TCA).⁹ Outros dados da literatura sugerem que a depressão resistente pode estar associada a resistência a hormonas esteroides, havendo uma supressão da proliferação de linfócitos T induzida por esteroides menos marcada do que em indivíduos saudáveis.^{9,11}
- Perturbações nos Circuitos Neuro-anatómicos e na actividade neuronal- têm sido descritas alterações em várias áreas cerebrais que parecem contribuir para a patologia depressiva. Por exemplo, um volume reduzido do hipocampo e da área entorrinal têm sido identificados como factores de risco.⁹ Anormalidades da substância branca no feixe prosencefálico medial (que faz parte do Sistema de Recompensa Cerebral) têm sido associadas à depressão resistente e gravidade dos sintomas (anedonia e características melancólicas).⁹ Imagens de Ressonância Magnética (RM) de perfusão revelaram aumento de actividade do córtex cingulado anterior subgenual (a qual se pensa estar implicada na resposta à terapêutica antidepressiva), do córtex pré-frontal dorso-medial, do putamen, pálido e amígdala em doentes resistentes.⁹ A “Default-mode Network”, é uma rede cerebral (da qual fazem parte o córtex pré-frontal ventro-medial e o córtex cingulado subcaloso) que está activa em repouso e com actividade diminuída na maioria das tarefas, e que parece mostrar actividade aberrante na RM funcional em doentes com depressão.^{9,12} As vias cortico-estriado-pálido-talâmica e amígdalo-estriado-pálido-talâmica parecem também estar implicadas nesta patologia.^{9,12}
- Disfunção de Neurotransmissores- a teoria mais comum (teoria monoaminérgica) apoia que na depressão há uma diminuição da disponibilidade de neurotransmissores monoaminérgicos.⁹ No entanto, esta teoria não parece explicar completamente a provável disfunção de neurotransmissores na depressão. Vários estudos revelaram níveis reduzidos de ácido gama-aminobutírico (GABA, o principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central e que equilibra a excitabilidade neuronal induzida pelo glutamato) no córtex occipital e no córtex

cingulado anterior assim como défices dos receptores GABA_A e GABA_B em doentes com depressão resistente em comparação com doentes não resistentes e doentes saudáveis.^{9,13} Assim, pensa-se que défices marcados de GABA (e por sua vez excesso de glutamato) sejam característicos na depressão resistente.^{9,13}

- **Factores Genéticos**

- Polimorfismos na região promotora do gene 5-HTT (transportador de serotonina)- têm sido relacionados a diferenças na resposta ao tratamento.^{5,9}
- Interacção entre polimorfismos dos genes BDNF e NTRK2- o factor neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que actua através do receptor do tipo tirosina cinase (NTRK2), contribui para a plasticidade cerebral e pensa-se estar implicado na resposta ao tratamento.^{9,13} Dados anteriores da literatura confirmam que na DM os níveis plasmáticos deste factor se encontram diminuídos, aumentando com a resposta à terapêutica antidepressiva e que variações neste gene podem influenciar a neurogénese no hipocampo e por conseguinte modelar a susceptibilidade para patologia depressiva.^{9,13}
- Polimorfismo C1019G do gene 5-HT1A (receptor tipo 1A da serotonina) + polimorfismo G196A do gene BDNF- triplicam o risco de depressão resistente.¹³
- Polimorfismo funcional do gene GRIN2B- Zhang et al. observaram que um polimorfismo do gene que codifica a subunidade 2B do receptor NMDA (GRIN2B) aumenta o risco de resistência.¹³
- Polimorfismos do gene CREB1 (proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc)^{9,14}
- Mutação no gene TPH2- codifica a enzima triptofano hidroxilase 2 que participa na síntese da serotonina. Foi encontrada uma mutação deste gene, em que a produção desta enzima diminui em 80%, em doentes com depressão grave.¹⁴

- **Factores Clínicos**

- Início precoce do primeiro episódio depressivo^{9,13,15}
- Idade actual avançada- por norma os doentes mais idosos respondem menos eficazmente à terapêutica.^{9,14}
- Episódios depressivos recorrentes^{9,13,15}
- Longa duração da doença/cronicidade^{5,9,15}
- Maior gravidade da doença^{9,14}

- Internamentos frequentes ^{9,15}
- Risco de suicídio aumentado- segundo um estudo de Souery et al., está associado a um risco 2,6x maior de resistência. ^{9,13,14,15}
- Não remissão ou remissão parcial após um episódio depressivo ^{9,13,15}
- Ausência de resposta ao 1º antidepressivo- segundo um estudo de Souery et al., está associada a um risco 3,3x maior de resistência durante o último episódio. ^{9,13}
- Características melancólicas- tem-se encontrado uma maior prevalência destas características nos doentes resistentes e há estudos que mostram que a depressão resistente está associada a um perfil sintomático semelhante ao subtipo melancólico. Estão relacionadas a uma menor probabilidade de resposta ao placebo e à psicoterapia e a uma maior probabilidade de resposta aos TCAs e ao ECT. ^{9,13,15}
- Comorbilidades psiquiátricas- especialmente as perturbações de ansiedade (segundo um estudo de Souery et al., estão associadas a um risco 4,2x maior de resistência), incluindo a perturbação de pânico e a fobia social, as perturbações da personalidade e o abuso de álcool e outras substâncias. ^{3,5,9,13,14,15}
- Características subclínicas de bipolaridade ou hipomania induzida por ADs ^{9,13,14}
- Maior número de eventos traumáticos ou causadores de stress ao longo da vida- um estudo recente verificou que existe uma maior percentagem de eventos traumáticos e abuso emocional (p.ex. morte/separação parental, morte de um familiar próximo, abuso sexual/físico/psicológico, conflitos no seio familiar, dificuldades económicas ou desemprego) em doentes com depressão resistente face aos com depressão não resistente, concluindo que traumas precoces podem aumentar a vulnerabilidade a futuras situações de stress. ^{9,14} O fenómeno de *kindling* é uma teoria que explica que eventos stressantes antecedem mais frequentemente primeiros episódios depressivos do que episódios subsequentes, propondo que se geram alterações neurofuncionais e neuromorfológicas duradouras causadas pelo stress, que aumentam o risco de novos episódios, mesmo sem que estes últimos sejam precedidos de um factor de stress externo. ²
- Disfunção da personalidade- está relacionada com pior resposta à terapêutica antidepressiva. ⁹
- Níveis elevados de neuroticismo (instabilidade emocional)- também são preditores de piores outcomes terapêuticos. ^{9,13}
- Níveis baixos de extroversão, abertura à experiência e conscienciosidade (grau de organização, persistência, controlo e motivação para um comportamento orientado

para um objectivo)- foram encontrados em maior proporção nos doentes resistentes; a baixa abertura a novas experiências poderá mesmo ser uma característica da depressão resistente e estar relacionada com uma resiliência diminuída para lidar com eventos stressantes.^{9,13}

- Níveis elevados de inibição social- com níveis de cooperatividade (tolerância social, empatia) e dependência de recompensa (tendência para responder a sinais de recompensa, especialmente recompensa social) baixos; como consequência haverá uma menor capacidade de construir e manter relações sociais, que influenciam a doença.^{9,13,14,15}

4.5 Impactos/Consequências

Em termos de consequências para a saúde e qualidade de vida, as perturbações depressivas têm um peso realmente significativo. De acordo com dados de 2015 da OMS, foram responsáveis por um total de mais de 50 milhões de anos de vida com incapacidade (YLD). Mais de 80% deste total ocorreu em países de baixo-médio rendimento, variando as percentagens de acordo com as diferentes regiões (p.ex. 640 YLD por 100.000 habitantes na zona do Pacífico Ocidental e mais de 850 YLD em países de baixo-médio rendimento da Europa). Em relação à depressão resistente, existem estudos que avaliaram a qualidade de vida através de uma escala contínua e verificaram que os scores eram mais baixos nos casos de depressão que não respondiam à terapêutica em comparação com os que respondiam adequadamente.¹⁷ Acima de tudo, é importante realçar que as perturbações depressivas encontram-se no nº1 do ranking de maiores contribuintes para a perda de saúde não fatal (7,5% de todos os YLD).¹⁶

Para além do impacto na saúde, também o impacto económico é bastante grande. Nos Estados Unidos, a depressão major está em 2º lugar da lista de doenças com maiores encargos económicos, estimando-se custos anuais entre 80\$ e 130\$ biliões e em que mais de 40% destes são atribuídos à depressão resistente.¹⁵ Em 2012 também nos Estados Unidos, o total de gastos por doente resistente ao tratamento foi de 20.120\$, contrastando com os 10.592\$ por doente não resistente e os 1.098\$ na população em geral.¹⁷ Estes valores perfazem um dispêndio total de 38\$ biliões nesse ano no tratamento de toda população com depressão resistente.¹⁷

4.6 Estratégias Terapêuticas

4.6.1 Terapêuticas Farmacológicas

Existem diversos tipos de fármacos antidepressivos disponíveis para o tratamento da depressão, sendo que a escolha da primeira opção deve ser feita em colaboração com o doente e ter em consideração vários aspectos de forma a aumentar a probabilidade de sucesso logo desde o início. De uma forma geral, os SSRIs são os fármacos de 1ª linha na DM (são recomendados como 1ª linha pelo National Institute for Health and Clinical Excellence- NICE), e incluem o citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina.^{2,19} A mirtazapina (antagonista dos receptores α_2) pode também ser considerada como 1ª escolha se for necessário um maior efeito sedativo ou em caso de contra-indicações para o uso de SSRIs (p.ex. terapêutica concomitante com anti-inflamatórios não esteroides- AINEs).^{2,19} É importante ter em conta que o efeito terapêutico só surge normalmente após 2 semanas do início do tratamento, com um efeito máximo entre as 6-12 semanas.¹⁹

4.6.1.1 Optimização

Se o doente não responder ou responder parcialmente ao primeiro fármaco instituído dentro de aproximadamente 3-4 semanas, deve fazer-se uma reavaliação clínica, de forma a verificar se efectivamente o doente está a aderir à terapêutica, rever o diagnóstico e procurar comorbilidades ou factores psicossociais que possam estar a ter um impacto negativo na doença.^{2,19,21} A mesma terapêutica pode ser continuada por mais 2-4 semanas numa dose máxima tolerável (há casos em que a resposta é mais tardia, podendo prolongar-se a terapêutica por mais 8 semanas).^{2,3,19} Apesar dos SSRIs não terem uma relação dose-resposta clara, alguns doentes respondem a doses mais altas, principalmente se já tiver havido uma resposta parcial.^{5,19} Pretende-se assim optimizar o tratamento inicial recorrendo ao aumento da dose e da sua duração.

Se mesmo assim não ocorrerem melhorias, podem optar-se por outras estratégias como a potenciação, a combinação ou a substituição por outro antidepressivo. Existem dados que apontam para que cerca de 50% dos doentes resistentes responda à substituição da terapêutica, 25% responda a estratégias de optimização e combinação e os restantes 25% à

potenciação.¹⁴ No entanto, não existem dados conclusivos quanto à melhor estratégia nem uma ordem específica pela qual devem ser adoptadas (p.ex. a evidência mostra taxas de remissão muito semelhantes para a potenciação e para a substituição terapêutica, com valores entre 25-50%).^{3,14}

4.6.1.2 Potenciação

A potenciação consiste na adição de um fármaco não antidepressivo que vai aumentar o efeito do antidepressivo usado.^{2,5,19,20} Tem como vantagens permitir um início rápido de acção (graças à potenciação neurofarmacológica e ao facto de não se perder tempo a descontinuar nenhum fármaco), manter os pequenos benefícios terapêuticos que tenham ocorrido com o tratamento inicial (daí a utilidade nos doentes com repostas parciais) e a ausência de sintomas de abstinência. Como desvantagens destacam-se o aumento do risco de interacções farmacológicas e efeitos secundários, o aumento dos custos e por sua vez a possibilidade de má adesão à terapêutica.^{2,5,15,19,20}

Existem vários agentes que podem ser usados na potenciação, estando incluídos nas orientações do NICE apenas o lítio e os antipsicóticos atípicos.²

- **Lítio-** é sem dúvida o fármaco de potenciação mais estudado e com a evidência mais extensa.^{4,5} Estão descritas taxas de resposta entre 40-50%, que surgem entre 1-3 semanas.^{4,15,19} Quanto às taxas de remissão, o estudo STAR*D mostrou uma percentagem de 15,9%.¹⁵ Uma outra vantagem é estar associado a uma diminuição do risco de suicídio (houve uma diminuição em 88,5% do risco em doentes com depressão major recorrente).^{2,15} A maioria dos estudos foi feita com TCAs ou MAOIs,⁴ mas o lítio pode ser adicionado a qualquer antidepressivo com um efeito positivo.¹⁹ No entanto, quando é combinado com um SSRI ou a venlafaxina devem-se começar por doses baixas e ir aumentando gradualmente, devido ao risco de síndrome serotoninérgica (nomeadamente agitação, hiperpirexia, rigidez, mioclonia, coma, até mesmo morte).¹⁹ As concentrações plasmáticas de lítio devem estar dentro dos valores considerados profiláticos (0,5-0,8 mmol/L).¹⁹
- **Antipsicóticos atípicos-** os antipsicóticos são normalmente combinados com antidepressivos no tratamento da depressão com características psicóticas.¹⁹ Na depressão resistente não psicótica, existe evidência de que estes fármacos em baixas doses podem ser eficazes quando adicionados a um SSRI ou SNRI (foram mais eficazes

que o placebo no alcance de remissão).^{15,18,19} Existe ainda a hipótese de que a olanzapina associada a um SSRI reduza a apatia causada por este último (a olanzapina vai aumentar a dopamina extracelular que estava atenuada pela estimulação crónica da serotonina).²⁰ Neste momento, o aripiprazol está aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da depressão resistente aos SSRI/SNRI e a quetiapina e a combinação olanzapina + fluoxetina para a depressão bipolar.⁴ Contudo a sua utilidade fica limitada pelo grau ainda considerável de efeitos adversos (alterações metabólicas, discinesia tardia), verificando-se nos mesmos estudos uma percentagem bastante superior de descontinuação neste grupo do que no grupo placebo.^{15,18,19,20}

- **Triiodotironina (T3)** - apesar de alguns ensaios sugerirem uma potencial melhoria de resposta com a adição da T3 à terapêutica com TCAs, os resultados do total dos estudos, são inconsistentes.^{4,15,19,20} Já para a terapêutica com SSRIs (que são antidepressivos mais recentes), a eficácia desta potenciação é ainda mais questionada.^{14,15,19} De facto alguns doentes podem beneficiar da adição de doses diárias baixas (10µg que podem ser aumentadas para 20µg), se existir boa tolerância.¹⁹

Foram estudadas outras substâncias como possíveis agentes de potenciação, entre as quais: buspirona, psico-estimulantes, anti-epilépticos, pindolol, inositol, riluzole, modafinil, amantadina ou suplementos nutricionais. Contudo, não existe suporte científico suficiente para o uso na prática clínica de qualquer um deles.^{2,4,14,15,18,19,20}

4.6.1.3 Combinação

Consiste na combinação de um fármaco antidepressivo ao antidepressivo já previamente prescrito.^{2,4,5,14,19,20} Esta abordagem tem as mesmas vantagens da potenciação, ou seja, um rápido início de acção, a manutenção das melhorias conseguidas com o fármaco inicial e a ausência de sintomas de abstinência. Por conseguinte vai ter também as mesmas desvantagens: maior probabilidade de interacções farmacológicas e efeitos secundários, aumento dos custos e pior adesão à terapêutica. Para além disso tem o inconveniente de não permitir uma avaliação individual de cada antidepressivo e por isso se houver uma resposta adequada não é claro se esta se deve à acção conjunta de ambos os fármacos ou apenas ao segundo fármaco introduzido.^{5,14,19}

O objectivo desta estratégia é conseguir uma acção sinérgica, produzindo um espectro de actividade mais alargado nos circuitos monoaminérgicos.¹⁹ Isto significa que os SSRIs ou

SNRIs (como a venlafaxina) são normalmente combinados com fármacos que promovem a libertação de noradrenalina como a mirtazapina e a mianserina (antagonistas dos receptores α_2) ou o bupropion (inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina).^{2,19} Os SSRI também podem ser combinados com TCAs, mas deve ter-se em atenção que alguns SSRI (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina) ao inibirem a enzima citocromo P450 podem aumentar os níveis plasmáticos dos TCAs.¹⁹

4.6.1.4 Substituição

Nesta abordagem substitui-se um antidepressivo por outro de uma classe diferente ou dentro da mesma classe. Não existe evidência clara de que a mudança para outra classe seja superior ou produza melhores resultados do que a mudança dentro da mesma classe,^{2,14,19,20} existindo estudos que mostram taxas de resposta igualmente boas quando um SSRI é substituído por outro. Neste caso, é importante que o primeiro SSRI seja descontinuado, se possível, na totalidade, antes do segundo SSRI ser iniciado a metade da dose ou menos, isto para minimizar o risco de toxicidade pela serotonina pois ambos os fármacos têm as mesmas propriedades serotoninérgicas.^{19,21} No caso da fluoxetina esta deve ser suspensa pelo menos 1 semana antes (devido à sua longa semi-vida) de ser iniciado um novo SSRI.¹⁹ Por outro lado, quando a substituição ocorre para outra classe com diferentes mecanismos de acção, pode-se recorrer à titulação cruzada (redução gradual da dose do fármaco a substituir enquanto simultaneamente se aumenta lentamente a dose do fármaco a introduzir).^{19,21}

No caso de intolerância aos efeitos secundários do primeiro fármaco, a mudança dentro da mesma classe pode ser uma boa opção. Já quando estamos perante um caso de falência terapêutica, parece mais lógico uma mudança para uma classe diferente.² Assim, devem ser ponderadas como hipóteses, a venlafaxina (SNRI), os TCAs ou os MAOIs (em última linha), que parecem ser eficazes em doentes com depressão resistente.^{2,19}

Como aspectos positivos desta estratégia temos a considerar: ausência de interacções farmacológicas, melhor adesão ao tratamento e menores custos. Ainda assim, tem as suas desvantagens que incluem a perda dos ganhos terapêuticos obtidos com o primeiro antidepressivo, um início de resposta mais lento e a possibilidade de ocorrerem sintomas de abstinência, recidiva de sintomas depressivos e efeitos adversos durante a transição de um fármaco para outro.^{5,14}

4.6.2 Terapêuticas Não Farmacológicas

Apesar da farmacoterapia ser por norma a primeira opção no tratamento da depressão resistente, estratégias não farmacológicas podem ser usadas como complemento ou em última linha (neuromodulação e cirurgia), quando todas as estratégias anteriores falharam.

4.6.2.1 Alteração dos Estilos de Vida

Alguns estudos sugerem que a modificação de alguns aspectos relacionados com os estilos de vida pode ser benéfica como coadjuvante no tratamento da depressão.^{2,14,18} Factores como exercício físico, dieta, hábitos tabágicos e alcoólicos, sono ou exposição à luz solar têm sido investigados como potenciais focos de intervenção para melhorar a qualidade de vida dos doentes com esta patologia, propondo-se que a abordagem de vários destes aspectos fosse o mais eficaz.²² No entanto, são ainda precisos mais estudos para confirmar esta hipótese.

De todos estes factores, o exercício físico é o que tem maior evidência e é sem dúvida o mais estudado. Segundo a revisão da literatura, de uma forma geral, o exercício físico parece melhorar os sintomas depressivos quando comparado com o placebo, apesar desta melhoria ser ligeira a moderada no máximo.²³ Não existem ainda conclusões quanto ao melhor tipo de exercício, duração ou local onde deve ser realizado nem existem dados suficientes que permitam aferir se os benefícios persistem mesmo após a descontinuação do mesmo.²³ Recomendar aos doentes que sejam eles próprios a escolher um tipo de exercício do seu agrado é uma boa forma de conseguir uma maior adesão e aumentar a probabilidade de continuarem a prática do mesmo a longo prazo.²³

4.6.2.2 Psicoterapia

A psicoterapia é sem dúvida um dos pilares no tratamento da depressão. Os tipos de psicoterapia com maior evidência de eficácia na depressão são a terapia cognitivo-comportamental e a terapia interpessoal numa duração recomendada entre 3-4 meses, não existindo ainda dados que confirmem que uma é superior à outra.^{2,4,14,19} A psicoterapia psicodinâmica breve (de curta duração) também parece ter os seus benefícios.^{2,4} Existem

estudos que apontam para o facto da psicoterapia ser tão eficaz como a farmacoterapia na redução dos sintomas depressivos.^{4,15} Os resultados benéficos da intervenção psicoterapêutica ocorrem tanto em monoterapia como quando é combinada com os fármacos antidepressivos, sendo que esta última opção parece ter melhores resultados do que qualquer uma das terapêuticas individualmente.^{2,4,14,15} Vários ensaios mostraram ainda que a potenciação da terapêutica farmacológica com a psicoterapia conseguiu uma melhoria sintomática semelhante à potenciação com outro antidepressivo.¹⁵

Para além destes benefícios no tratamento agudo do episódio, também parece eficaz numa fase de manutenção e prevenção de recidiva, possivelmente até em maior grau que a farmacoterapia contínua.^{2,4,15}

Os problemas que se prendem com esta abordagem são o facto da sua eficácia depender da experiência e competência do psicoterapeuta e do acesso à mesma ser limitado na maioria dos doentes.⁴

4.6.2.3 Neuromodulação

Após a falência das várias estratégias terapêuticas recomendadas anteriormente (farmacoterapia e psicoterapia), o próximo passo são as técnicas de neuromodulação. Dividem-se em técnicas não invasivas e técnicas invasivas.^{2,24} Estas últimas comportam maiores riscos e, portanto, estão normalmente reservadas aos casos mais graves, debilitantes e crónicos de depressão resistente, refractários a múltiplas terapêuticas incluindo pelo menos uma técnica de neuromodulação não invasiva.^{2,24,27}

- **Técnicas Não Invasivas**

- **Electroconvulsivoterapia (ECT)**

O objectivo da ECT é gerar uma corrente eléctrica capaz de induzir uma convulsão adequada, com o doente sob anestesia geral e relaxamento muscular.^{2,24} São usados 2 eléctrodos bilaterais (bitemporais) ou unilaterais (temporal e parietal), não parecendo haver grandes diferenças em termos de eficácia entre as duas formas de colocação dos eléctrodos.^{2,15,25} No caso de serem unilaterais, são normalmente colocados no hemisfério não dominante (mais frequentemente o direito, havendo estudos que apontam para o papel do hemisfério direito no desenvolvimento e manutenção dos sintomas depressivos).²

A ECT está indicada na depressão major grave incapacitante e que põe em risco a vida do doente e quando a farmacoterapia prévia falhou ou não foi tolerada.^{2,14,25} Outras indicações incluem doentes fisicamente debilitados, idosos, grávidas ou até mesmo por preferência do próprio doente, no caso deste ter sido submetido a ECT que foi eficaz após má resposta à terapêutica farmacológica.^{2,25} O facto de ter um rápido início de acção torna-a adequada como 1ª linha em determinadas situações urgentes nomeadamente: risco iminente de suicídio, características psicóticas graves, catatonia e malnutrição em doentes com recusa alimentar secundária ao quadro depressivo.^{2,25} Meta-análises mostram que, de uma forma geral, a ECT é a abordagem aguda mais eficaz no tratamento da depressão major, sendo mesmo superior à farmacoterapia, com taxas de remissão estimadas entre 70-90%.^{4,14,24,25} Esta técnica parece ter melhores resultados em doentes mais idosos, na depressão com características psicóticas, na depressão atípica e na depressão com características melancólicas, parecendo por outro lado ter menor eficácia na depressão resistente a múltiplas terapêuticas farmacológicas, em episódios depressivos de maior duração e em casos de comorbilidade com perturbação da personalidade borderline.^{14,25}

Normalmente são realizadas 3 sessões de ECT semanalmente e o número total de sessões vai depender da evolução clínica do doente (variando habitualmente entre 6-12 sessões).² Uma das suas grandes vantagens é a rapidez de acção, bastante superior à velocidade de resposta da medicação antidepressiva, com início tipicamente após 2-4 sessões (cerca de uma semana), podendo ocorrer mais raramente melhoria sintomática mesmo após uma só sessão.^{2,15,25}

Actualmente, é considerada uma técnica segura, não apresentando contra-indicações absolutas e com taxas de mortalidade bastante reduzidas, as quais se devem principalmente aos efeitos adversos cardiovasculares e pulmonares que surgem por norma no período pós-ictal (logo a seguir à crise convulsiva).² De entre os vários efeitos secundários incluem-se: complicações cardio-respiratórias (arritmias, hipo/hipertensão, isquémia miocárdica, paragem cardio-respiratória, apneia pós-ictal), cefaleias, mialgias, mordedura da língua, fracturas dentárias, crises convulsivas prolongadas, viragem para mania e efeitos cognitivos (estados confusionais, amnésia anterógrada ou retrógrada).^{2,25}

No entanto, a percentagem de recidivas após sessões de ECT eficazes é ainda significativa e continua a ser comum, mesmo com a continuação da ECT e

combinação com farmacoterapia adequada.^{4,14} Apesar disso, os tratamentos de continuação e de manutenção da ECT são importantes para prevenir a recorrência. A ECT de continuação realiza-se logo a seguir ao curso inicial, com uma duração média entre 1 semana e 1 mês.² A ECT de manutenção mostrou ter um papel relevante na profilaxia da recidiva, daí ser fundamental o seu uso mais regular na prática clínica.² Esta realiza-se após a ECT de continuação, pelo menos 6 meses após o curso inicial, habitualmente com uma frequência inicial semanal que depois passa a mensal, e tem uma duração variável (são necessários mais estudos para estabelecer estes critérios).²

➤ **Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (rTMS)**

A rTMS baseia-se na geração de uma corrente eléctrica através da alternância entre campos magnéticos de forma a conseguir uma despolarização focal dos neurónios na superfície cortical que se vai propagar a estruturas subcorticais.^{2,24,26} Ao contrário da ECT esta técnica não requer anestesia.^{2,4,24,26} Sabe-se que frequências de estimulação altas (<1 Hz) têm efeitos excitatórios, enquanto que frequências de estimulação baixas (≤ 1 Hz) têm efeitos inibitórios.^{2,4,26} Actualmente, são recomendadas 5 sessões semanais durante 4-6 semanas, com um número total semanal de pulsos estimado entre os 35.000 e 40.000.^{2,26}

Esta técnica está aprovada para o tratamento agudo da depressão major que não respondeu a pelo menos 1 fármaco antidepressivo, recorrendo-se normalmente à estimulação rápida/excitatória do córtex pré-frontal dorso-lateral (DLPFC) esquerdo ou à estimulação lenta/inibitória do DLPFC direito.^{2,4,14,26} As taxas absolutas de resposta e remissão rondam aproximadamente os 25-29% e 14-19%, respectivamente.^{2,4,26} Quando comparada com a ECT, esta última mostra-se superior em termos de eficácia.^{2,26} Existem estudos que mostram uma associação entre uma estimulação mais intensa e um maior número de pulsos administrados com uma diminuição mais significativa dos sintomas depressivos e que uma rTMS de alta frequência parece ser menos eficiente na depressão psicótica e em episódios de maior duração (>5 anos).⁴ Apesar de serem referidos factores preditivos positivos (idade mais jovem, ausência de características psicóticas ou menor nº de falências à farmacoterapia) em vários estudos, não foram identificados preditores de resposta consistentes nas meta-análises.^{2,26}

Em relação à eficácia a longo prazo, os dados são mais escassos, porém há evidência de que após um curso completo eficaz a recidiva sintomática é comum (números

semelhantes aos do ECT). Neste caso, pode ser benéfico realizar mais cursos de rTMS mantendo os mesmos parâmetros de estimulação do curso inicial.^{4,26}

A rTMS é bastante segura e normalmente bem tolerada, estando descritos poucos efeitos adversos, entre os quais: desconforto/dor na região do couro cabeludo estimulada, cefaleias (que por norma revertem com AINEs), aumento transitório (<4h) do limiar auditivo e crises tónico-clónico generalizadas (o efeito mais grave, mas são muito raras e auto-limitadas).^{2,4,26} Não ocorrem alterações cognitivas.^{4,26}

➤ **Estimulação do Nervo Trigémio (TNS)**

É gerada uma corrente eléctrica entre 2 eléctrodos bilaterais colocados sobre ambas as chanfraduras supra-orbitárias de forma a estimular os nervos supra-troclear e supra-orbitário do nervo oftálmico (V1) do trigémio.^{2,24} Põe-se a hipótese de que actue sobre as fibras aferentes do V par craniano, que por sua vez se projectam para estruturas do SNC (núcleo do tracto solitário, *locus coeruleus* e substância reticular activadora ascendente), que se pensa estarem envolvidas na patogénese da depressão.^{2,24} Por norma, esta intervenção é realizada durante o sono num período de 8h e numa frequência de 120Hz.²

A TNS foi aprovada em 2012 como adjuvante da terapêutica farmacológica na depressão major refractária a pelo menos 1 antidepressivo.² Os dados relativos à sua eficácia ainda são bastante limitados, mas estudos abertos mostram respostas entre os 55-64%, tendo-se evidenciado um aumento de eficácia e melhoria graduais.²

Não estão descritos efeitos secundários graves, sendo mencionados apenas desconforto ou parestesias transitórias no local da estimulação e cefaleias (que cedem aos AINEs).^{2,24}

➤ **Magnetoconvulsivoterapia (MST)**

A MST é efectuada sob anestesia geral e o que se pretende é induzir actividade convulsiva por meio de estimulação magnética transcraniana (é usada uma dose de estimulação magnética superior à da Estimulação Magnética Transcraniana).^{4,24}

Ainda não existem estudos suficientes acerca da sua eficácia, mas os dados preliminares são positivos.^{4,24} Por este motivo, não há certezas de que a MST tenha um perfil de eficácia semelhante à ECT.²⁴ Todavia, o facto da MST originar uma estimulação cerebral mais focal pode explicar a razão pela qual é mais bem tolerada que a ECT, causando menos efeitos adversos e praticamente nenhuns efeitos cognitivos.^{4,24}

➤ **Estimulação Transcraniana por Corrente Directa (tDCS)**

Nesta técnica é gerada uma corrente eléctrica fraca através de 2 eléctrodos (ânodo e cátodo) colocados no couro cabeludo, tendo usualmente como zona-alvo o DLPFC esquerdo.^{4,24} A tDCS não provoca directamente uma despolarização neuronal, mas sim uma modulação do tónus excitatório cortical, com diferentes efeitos consoante a estimulação é feita pelo ânodo ou pelo cátodo (a estimulação pelo ânodo aumenta a despolarização neuronal espontânea e a estimulação pelo cátodo diminui).^{4,24}

Vários ensaios sugerem que esta intervenção pode ser benéfica no tratamento agudo da depressão major pelos seus efeitos antidepressivos.^{2,24} Um estudo observacional avaliou a continuação do tratamento com tDCS por seis meses, tendo estimado uma probabilidade de evitar recidiva de 50%.²⁴ Porém, ainda não existem dados suficientes que suportem a eficácia a longo prazo desta abordagem, sendo necessária uma investigação mais alargada.

De uma forma geral, é segura e bem tolerada. Os efeitos adversos são transitórios e passam por desconforto (como parestesias ou prurido), queimaduras ou lesões cutâneas no local de implantação dos eléctrodos, fadiga, agitação, náuseas, tonturas, zumbidos, dificuldades de concentração, fenómenos visuais ou viragem para hipomania.²⁴

• **Técnicas Invasivas**

➤ **Estimulação do Nervo Vago (VNS)**

Esta intervenção é efectuada sob anestesia geral e envolve a implantação de um electrocateter junto ao nervo vago esquerdo (superiormente ao nível onde o nervo laríngeo recorrente emerge) e a colocação subcutânea de um gerador na parede torácica, que vai transmitir a corrente eléctrica ao electrocateter.^{2,27} O gerador só é activado 2-3 semanas após a cirurgia.^{2,27} O papel da VNS na depressão pode estar relacionado com o facto do X par craniano enviar informação aferente para o núcleo solitário, o qual comunica com o *locus coeruleus* que se projecta para áreas do córtex insular, orbito-frontal e pré-frontal, envolvidas na regulação do humor.^{2,27}

A VNS está aprovada para o tratamento da depressão resistente ao tratamento, apenas em doentes que não responderam a 4 ou mais fármacos antidepressivos diferentes.² A eficácia desta técnica vai aumentando gradualmente com o tempo de estimulação, com taxas de resposta estimadas no primeiro mês de apenas 15%,

passando para 37% aos três meses e para 53% ao fim de um ano.^{2,4} Quanto às taxas de remissão, estas rondam os 17% aos três meses e 33% no primeiro ano.² Por ter este início de acção prolongado, não está recomendado como terapêutica de fase aguda.²

De uma forma geral é bem tolerada, mas podem ocorrer alguns efeitos secundários como os que se seguem: alteração da tonalidade da voz (um dos mais frequentes), desconforto/dor na região da incisão cervical, hemorragia ou infecção relacionadas com a cirurgia, tosse, dispneia, disfagia, parestesias, vómitos, dispepsia, cefaleias, viragem para mania/hipomania e tentativas de suicídio (3,5% dos casos, cuja maioria já tem antecedentes das mesmas, estando provavelmente mais relacionadas com a perturbação depressiva de base).^{2,4,14,27}

➤ **Estimulação Cerebral Profunda (DBS)**

A DBS requer uma abordagem cirúrgica bastante mais complexa usando estereotaxia e mapeamento por ressonância magnética (RM).^{2,27} São implantados 1 ou mais eléctrodos em zonas-alvo subcorticais que vão estar conectados a um gerador subcutâneo implantado na parede torácica anterior.^{2,27} A estimulação é normalmente contínua em vez de intermitente e pode ser assimétrica com descargas independentes de dois eléctrodos.^{2,27}

As estruturas-alvo mais frequentemente utilizadas na depressão refractária são o córtex cingulado subcaloso (área 25 de Brodman), joelho anterior da cápsula interna, núcleo *accumbens*, feixe prosencefálico medial, pedúnculo talâmico inferior e habénula.^{2,4,27} Não é sabido se a eficácia desta intervenção na depressão refractária varia com a região estimulada ou se diferentes subtipos de depressão respondem melhor à estimulação de determinadas zonas.²⁷

Actualmente ainda só está aprovada na perturbação obsessivo-compulsiva (POC) refractária, estando ainda em processo de investigação na depressão refractária e como tal, embora possa ser reversível, deve estar reservada aos casos mais graves.^{2,14,15} À semelhança do que acontece na VNS, na DBS a eficácia também parece aumentar gradualmente ao longo do tempo de estimulação, embora se inicie mais precocemente do que na VNS.² Um estudo alargado no Canadá sobre a estimulação do córtex cingulado subcaloso, com um seguimento de 6 anos, mostrou uma taxa de resposta entre 62,5-75% e uma percentagem de remissão entre 18,8-42,5%.^{2,18}

Dada a sua natureza invasiva, apresenta várias complicações peri-operatórias, que passam por: desconforto/dor no local da incisão, fractura dos fios extensores que ligam o gerador aos eléctrodos, avaria ou migração do gerador, infecção ou hemorragia intra-craniana.^{2,27} Outros efeitos adversos incluem: alterações da fluência verbal, alterações mnésicas, convulsões, cefaleias, zumbidos, insónias, tonturas, síncope, náuseas ou vómitos, diarreia, disfagia, diaforese, poliúria, parestesias, espasmos, tremor, aumento de peso, viragem para mania/hipomania ou suicídio (0,5-2,1% dos casos, que poderá mais uma vez reflectir a gravidade da doença de base).^{2,27}

➤ **Estimulação Cortical Directa (DCS)**

Envolve a estimulação de uma determinada área cortical através de um ou mais eléctrodos epidurais ou subdurais que estão ligados a um gerador de pulso implantado na parede anterior do tórax.^{4,27}

Ainda se encontra em fase de investigação como potencial alternativa no tratamento da depressão major refractária, sendo necessário um maior número de estudos para se chegar a dados mais conclusivos.^{4,14,27}

No que diz respeito aos efeitos adverso, até agora só estão descritos: incontinência urinária, agravamento do tremor essencial e complicações relacionadas com o próprio procedimento cirúrgico (como infecção ou hemorragia).²⁷

➤ **Neurocirurgia Ablativa**

A cirurgia ablativa levanta várias questões éticas e é raramente usada, sendo considerada apenas em último recurso em doentes com depressão crónica muito grave, incapacitante e refractária a todas as modalidades terapêuticas aceites (farmacoterapia, psicoterapia e ECT).^{27,4,14,15}

As intervenções cirúrgicas estereotáxicas podem ser de vários tipos: cingulotomia anterior (a mais usada, consiste na lesão bilateral da circunvolução cingular anterior dorsal), capsulotomia anterior (lesão do Joelho anterior da cápsula interna), tractotomia subcaudada (lesão bilateral dos tractos tálamo-corticais, inferiormente ao estriado anterior) e leucotomia límbica (que combina a cingulotomia anterior com a tractotomia subcaudada).^{4,14,27}

Os estudos existentes até à data apontam para uma taxa de resposta a variar entre 30-60%, com melhoria dos sintomas depressivos dias a semanas após a intervenção (em alguns casos esse efeito só se verifica meses depois).²⁷ Se a sintomatologia

persistir pode ser necessário uma segunda intervenção cirúrgica para aumentar a extensão das lesões prévias ou originar lesões noutras áreas cerebrais.²⁷

Esta abordagem tem riscos inerentes à própria intervenção cirúrgica, estando também descritos como eventuais efeitos adversos o surgimento de epilepsia, alterações da personalidade, alterações cognitivas, aumento de peso e incontinência urinária.²⁷

5. Conclusão

Apesar da depressão resistente ao tratamento ter uma prevalência considerável na prática clínica actual e de para além disso, ser uma condição extremamente debilitante que comporta um grande peso para o doente e para a sociedade, ainda há um longo caminho a percorrer no seu estudo.

Foram propostas várias definições e modelos de estadiamento de resistência, não existindo no entanto uma definição universal, considerando-se de uma forma geral que quando não ocorre uma resposta adequada a pelo menos 2 antidepressivos distintos estamos perante um caso de resistência ao tratamento. Um maior consenso sobre esta temática seria vantajoso tanto para a investigação futura como para a clínica.

A etiologia e patogénese da depressão resistente não é conhecida, parecendo haver um contributo multifactorial. Existem muitas teorias e inúmeros factores biológicos, genéticos e clínicos foram associados a resistência à terapêutica, mas muitos carecem ainda de evidência científica mais consistente.

Para o tratamento desta patologia estão disponíveis estratégias farmacológicas, que passam pela optimização, potenciação, combinação ou substituição do antidepressivo ineficaz e ainda estratégias não farmacológicas, como alterações de estilos de vida, psicoterapia e em último caso, técnicas de neuromodulação. Têm surgido avanços com o desenvolvimento de fármacos com diferentes alvos-terapêuticos e de novas terapias de estimulação cerebral, os quais têm mostrado resultados promissores. Infelizmente, muitas das intervenções terapêuticas existentes são baseadas em dados limitados ou em resultados preliminares que não permitem tirar conclusões definitivas de eficácia e segurança. Consequentemente, é

fundamental investir na realização de mais estudos controlados, com amostras mais alargadas e com seguimento de curto e longo-prazo.

6. Referências bibliográficas

- 1- (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* (5th Ed.) American Psychiatric Association, Arlington
- 2- Afonso P., Figueira M.L., Sampaio D. (2014). *Manual de Psiquiatria Clínica*. LIDEL
- 3- Souery D., Papakostas G.I., Trivedi M.H. (2006). Treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67 Suppl 6:16
- 4- Holtzheimer P.E. (2010) Advances in the Management of Treatment-resistant Depression. *The Journal of Lifelong Learning in Psychiatry*, vol. VIII, nº 4
- 5- Keller M.B. (2005) Issues in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66 Suppl 8:5
- 6- Fava M., Davidson K.G. (1996) Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 19, issue 2, pp. 179-200
- 7- Wiles N., et al. (2014) The prevalence of treatment-resistant depression in primary care. *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: the CoBalT randomised controlled trial*, chapter 8. Health Technology Assessment, vol. 18, nº 31. National Institute for Health Research
- 8- Ruhé H.G., van Rooijen G., Spijker J., et al. (2012) Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 137:35.
- 9- Murphy J.A., Sarris J., Byrne G.J. (2017) A Review of the Conceptualisation and Risk Factors Associated with Treatment-Resistant Depression. *Depression Research and Treatment*
- 10- Chamberlain S.R., Cavanagh J., de Boer P., Mondelli V., et al. (2018) Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *The British Journal of Psychiatry*
- 11- Bauer M.E., Papadopoulos A., Poon L. et al. (2003) Altered glucocorticoid immunoregulation in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 28, nº1, pp. 49–65

- 12- Rito T.F. (2011) *A Estimulação Cerebral Profunda no Tratamento da Depressão Grave Refractária*. Monografia na área de Neurocirurgia. Mestrado Integrado em Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
- 13- Bennabi D., Aouizerate B., El-Hage W., Doumy O., et al. (2015) Risk factors for Treatment resistance in Unipolar Depression: A Systematic review. *Journal of Affective Disorders*, vol. 171, pp. 137–141
- 14- Al-Harbi K.S. (2012) Treatment-resistant depression: Therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence*, pp. 369–388
- 15- Keitner G.I., Mansfield A.K. (2012) Management of Treatment-resistant Depression. *Psychiatric Clinics of North America*, vol.35, pp. 249–265
- 16- Carvalho A. (2017) Depressão e outras Perturbações Mentais comuns. Enquadramento global e nacional e recurso em casos emergentes. *Direcção-Geral da Saúde*
- 17- Mrazek D.A., Hornberger J.C., Altar C.A., Degtiar I. (2014) A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatric Services*, 65:977.
- 18- McIntyre R.S., Filteau M., Martin L., Patry S., et al. (2013) Treatment-resistant Depression: Definitions, review of the evidence, algorithmic approach. *Journal of Affective Disorders*, vol.156, pp. 1–7
- 19- Harrison P., Cowen P., Burns T., Fazel M. (2018) *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry* (7th Ed.) Oxford University Press
- 20- Nelson C.J. (2003) Managing Treatment-Resistant Major Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64 Suppl 5:12
- 21- (2012) Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto. *Norma da Direcção-Geral da Saúde (DGS)*, nº 034/2012
- 22- Serrano Ripoll M.J., Oliván-Blázquez B., Vicens-Pons E. et al. (2015) Lifestyle change recommendations in major depression: Do they work? *Journal of Affective Disorders*, vol.183, pp. 221–228
- 23- Rimer J., Dwan K., Lawlor D.A., Greig C.A., McMurdo M., Morley W., Mead G.E. (2012) Exercise for Depression. *The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library*, Issue 7
- 24- Holtzheimer P., Roy-Byrne P.P., Solomon D. (2018) Depression in adults: Overview of neuromodulation procedures. *UpToDate*, disponível online em: <https://www.uptodate.com/contents/depression-in-adults-overview-of-neuromodulation-procedures>

- 25- Kellner C., Roy-Byrne P.P., Solomon D. (2013) Unipolar major depression in adults: Indications for and efficacy of electroconvulsive therapy (ECT). *UpToDate*, disponível online em: http://ultra-medica.net/Uptodate21.6/contents/mobipreview.htm?40/28/41416?source=see_link
- 26- Holtzheimer P., Roy-Byrne P.P., Solomon D. (2013) Unipolar depression in adults: Treatment with transcranial magnetic stimulation (TMS). *UpToDate*, disponível online em: <http://ultra-medica.net/Uptodate21.6/contents/UTD.htm?16/18/16682>
- 27- Holtzheimer P., Roy-Byrne P.P., Solomon D. (2018) Unipolar depression in adults: Treatment with surgical approaches. *UpToDate*, disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-treatment-with-surgical-approaches?sectionName=VAGUS%20NERVE%20STIMULATION%20\(VNS\)&topicRef=16519&anchor=H9580637&source=see_link#H9580637](https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-treatment-with-surgical-approaches?sectionName=VAGUS%20NERVE%20STIMULATION%20(VNS)&topicRef=16519&anchor=H9580637&source=see_link#H9580637)