

AS ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NA DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO

PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION

ENFOQUES FARMACOLÓGICOS EN LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Bruna Silva Viana¹

Julia Nespoli Dal-Ry²

Caroline Manfrenati Francesconi Bulcão³

Ana Beatriz Vieira Oliveira⁴

George Valverde Galindo⁵

Ramon Fraga de Souza Lima⁶

RESUMO: A depressão resistente ao tratamento (DRT) é uma forma do Transtorno Depressivo Maior que não responde às terapias convencionais. Embora existam várias definições e modelos para classificar a DRT, todos concordam que ela se caracteriza pela resposta inadequada a pelo menos dois tratamentos antidepressivos. O objetivo deste artigo é revisar as opções terapêuticas farmacológicas para tratar o transtorno depressivo resistente. Foi realizada uma revisão de literatura nas principais bases de dados médicas utilizando os descritores “pharmacological” e “treatment-resistant depression”, utilizando o operador booleano “AND”. Todos os artigos publicados entre 2024-2025 foram incluídos na análise primária. Observa-se que o alvo de estratégias terapêuticas integradas, que incluem otimização de medicamentos, uma combinação de antidepressivos, troca de antidepressivos, é uma das alternativas para condução desses casos. Assim também, estudos analisaram novas abordagens, como o uso de cetamina, psilocibina e anti-inflamatórios. Contudo, o tratamento continua a desafiar os profissionais de saúde mental, e pesquisas mais relevantes envolvendo novos medicamentos são necessárias para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com o transtorno.

1669

Palavras-Chave: Depressão Resistente a Tratamento. Terapêutica. Farmacoterapia.

ABSTRACT: Treatment-resistant depression (TRD) is a form of Major Depressive Disorder that does not respond to conventional therapies. Although there are several definitions and models to classify TRD, all agree that it is characterized by an inadequate response to at least two antidepressant treatments. The objective of this article is to review the pharmacological therapeutic options to treat resistant depressive disorder. A literature review was performed in the main medical databases using the descriptors “pharmacological” and “treatment-resistant depression”, using the Boolean operator “AND”. All articles published between 2024-2025 were included in the primary analysis. It is observed that the target of integrated therapeutic strategies, which include medication optimization, a combination of antidepressants, and antidepressant switching, is one of the alternatives for managing these cases. Likewise, studies have analyzed new approaches, such as the use of ketamine, psilocybin, and anti-inflammatory. However, treatment continues to challenge mental health professionals, and more relevant research involving new medications is needed to improve the quality of life of patients with the disorder.

Keywords: Treatment-Resistant Depression. Therapeutics. Drug therapy.

¹Discente da Universidade de Vassouras.

²Discente da Universidade de Vassouras.

³Discente da Universidade de Vassouras.

⁴Discente do Centro Universitário Antônio Carlos.

⁵Discente da Universidade de Vassouras.

⁶Docente da Universidade de Vassouras. Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde, Universidade de Vassouras.

RESUMEN: La depresión resistente al tratamiento (DRT) es una forma de trastorno depresivo mayor que no responde a las terapias convencionales. Aunque existen varias definiciones y modelos para clasificar la DRT, todos coinciden en que se caracteriza por una respuesta inadecuada a al menos dos tratamientos antidepresivos. El objetivo de este artículo es revisar las opciones terapéuticas farmacológicas para tratar el trastorno depresivo resistente. Se realizó una revisión de la literatura en las principales bases de datos médicas utilizando los descriptores “farmacológico” y “depresión resistente al tratamiento”, utilizando el operador booleano “Y”. Todos los artículos publicados entre 2024 y 2025 se incluyeron en el análisis primario. Se observa que el objetivo de estrategias terapéuticas integradas, que incluyen optimización de la medicación, combinación de antidepresivos, cambio de antidepresivos, es una de las alternativas para el manejo de estos casos. Asimismo, los estudios han analizado nuevos enfoques, como el uso de ketamina, psilocibina y antiinflamatorios. Sin embargo, el tratamiento sigue siendo un desafío para los profesionales de la salud mental y se necesita una investigación más relevante que involucre nuevos medicamentos para mejorar la calidad de vida de los pacientes con este trastorno.

Palabras-clave: Depresión resistente al tratamiento. Terapia. Farmacoterapia.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) e as condições relacionadas aos transtornos do humor são considerados alguns dos distúrbios psiquiátricos mais prevalentes tanto na prática médica geral quanto especializada. Essas condições abrangem diferentes fases da vida e se manifestam com diversas combinações de sintomas. Embora a presença de sintomas depressivos possa, em algumas situações, ser uma resposta normal do comportamento humano, o TDM pode ser debilitante e, em casos graves, representar uma ameaça à vida (MCLACHLAN, 2018).

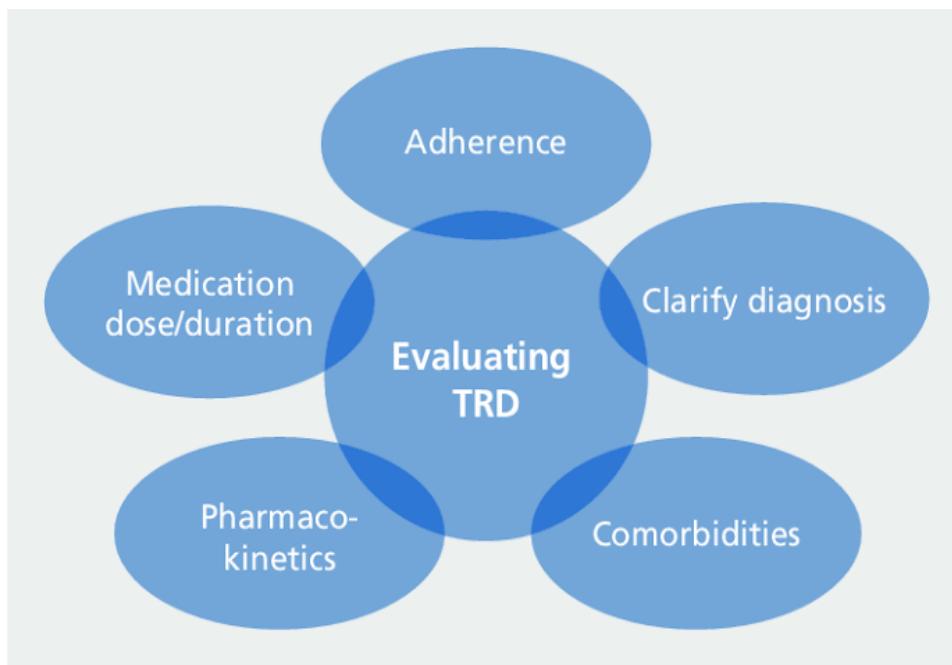
1670

Estima-se que, a qualquer momento, 14 milhões de pessoas enfrentem a depressão, e apenas metade delas recebe algum tipo de tratamento. Até 70% dos indivíduos com depressão experimentam uma melhora significativa, de acordo com escalas de avaliação amplamente utilizadas, como a Escala de Hamilton para Classificação de Depressão (HRSD), mas ainda necessitam de intervenções psicossociais adicionais para alcançar a remissão total. O TDM pode surgir em qualquer idade, e há diferenças na vulnerabilidade biológica, idade de início, fatores de risco, apresentação sintomática e comorbidades, mesmo entre indivíduos com o mesmo diagnóstico (RUSH, 2006). Dessa forma, o TDM é um transtorno de grande heterogeneidade, e cerca de 30% das pessoas afetadas não respondem aos tratamentos convencionais.

Diversos estudos clínicos em grande escala avaliaram as taxas de resposta aos tratamentos terapêuticos tradicionais para a depressão. No estudo Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D), a taxa cumulativa de remissão após quatro tentativas de tratamento com antidepressivos (ao longo de 14 meses) foi de 67% (RUSH, 2006). Mesmo com tratamentos sequenciais, 10% a 20% dos pacientes com TDM continuaram significativamente sintomáticos por 2 anos ou mais. Em geral, aceita-se que, embora os medicamentos antidepressivos possam ser eficazes no tratamento do TDM, cerca de um em cada três pacientes não alcançam remissão (KENNEDY, 2007).

Quando dois tratamentos antidepressivos adequados falham, o quadro é denominado depressão resistente ao tratamento (DRT) (RUSH, 2006). A DRT pode também estar associada a períodos prolongados e dispendiosos de tratamento hospitalar. Diversas definições e critérios foram sugeridos para identificar a DRT genuína, mas ainda não há consenso sobre uma definição única. Assim, a DRT apresenta desafios específicos para as abordagens terapêuticas e tratamentos eficazes (USTUN, 2002).

Figura 1. Avaliação da depressão resistente ao tratamento



Fonte: ResearchGate (2015)

Dessa forma, a depressão resistente ao tratamento apresenta desafios para sua definição precisa, mas há um consenso entre os profissionais de saúde mental de que o diagnóstico só deve ser feito em pacientes que não responderam a dois ou mais tratamentos antidepressivos adequados em termos de dose e duração. Para complicar ainda mais a definição da depressão

resistente ao tratamento, a resposta e o sucesso terapêutico têm significados distintos em diferentes contextos de pesquisa. De maneira geral, a depressão resistente ao tratamento foge de uma definição universal e traz uma série de desafios diagnósticos e terapêuticos para os especialistas. Devido a importância clínica da condição supracitada, esta revisão de literatura possui como objetivo elucidar as novas e atuais terapêuticas para o transtorno depressivo maior resistente.

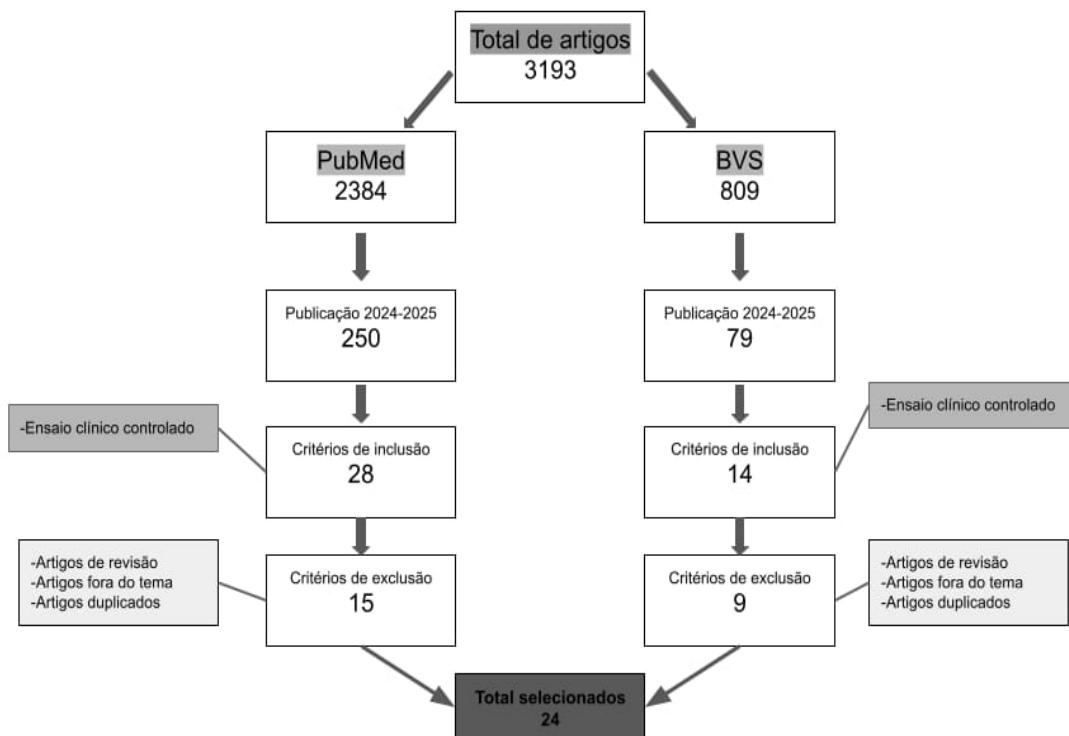
MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “pharmacological” e “treatment-resistant depression”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Foram incluídos no estudo artigos publicados no último 1 ano (2024-2025) no idioma inglês; de acesso livre e artigos cujos estudos eram do tipo estudo clínico controlado. Foram excluídos os artigos de revisão, os duplicados e os que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo. 1672

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 7925 trabalhos. Foram encontrados 2384 artigos na base de dados PubMed e 809 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 15 artigos na base de dados PubMed e 9 artigos no BVS, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 2. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS



Fonte: Autores (2025)

1673

Quadro 1. Caracterização dos artigos conforme autores, ano de publicação e título .

Autor	Ano	Título
Papakostas GI, et al.	2024	Comparative effectiveness research trial for antidepressant incomplete and non-responders with treatment resistant depression (ASCERTAIN-TRD) a randomized clinical trial.
Dalhuisen I, et al.	2024	rTMS as a Next Step in Antidepressant Nonresponders: A Randomized Comparison With Current Antidepressant Treatment Approaches.
Marwood L, et al.	2024	The impact of antidepressant discontinuation prior to treatment with psilocybin for treatment-resistant depression.
Zeng QB, et al.	2025	Efficacy and safety of esketamine versus propofol in electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, controlled, non-inferiority trial.
Tu PC, et al.	2025	Thalamocortical functional connectivity and rapid antidepressant and antisuicidal effects of low-dose ketamine infusion among patients with treatment-resistant depression.

McIntyre RS, et al.	2024	Safety and tolerability of esketamine nasal spray versus quetiapine extended release in patients with treatment resistant depression.
Ballard ED, et al.	2024	Functional changes in sleep-related arousal after ketamine administration in individuals with treatment-resistant depression
Goodwin GM, et al.	2025	The role of the psychedelic experience in psilocybin treatment for treatment-resistant depression.
Kumar PS, Menon V, Andrade C.	2024	. A randomised, open-label, pragmatic pilot comparison of oral and intravenous ketamine in treatment-resistant depression
Morrison RL, et al.	2024	Effect of Esketamine Nasal Spray on Cognition in Patients With Treatment-Resistant Depression: Results From Four Phase 3 Studies.
Ohtani Y, et al.	2024	Efficacy and safety of intravenous ketamine treatment in Japanese patients with treatment-resistant depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial.
Su TP, et al.	2025	Low-dose ketamine improved brain network integrity among patients with treatment-resistant depression and suicidal ideation.
Chen MH, et al.	2024	Effects of melancholic features on positive and negative suicidal ideation in patients with treatment-resistant depression and strong suicidal ideation receiving low-dose ketamine infusion.
Hess EM,	2024	Entactogen Effects of Ketamine: A Reverse-Translational Study.
McAllister-Williams RH, et al.	2025	Effectiveness of sequential bilateral repetitive transcranial stimulation versus bilateral theta burst stimulation for patients with treatment-resistant depression (BEAT-D): A randomized non-inferiority clinical trial
Wada M, et al.	2025	Effectiveness of sequential bilateral repetitive transcranial stimulation versus bilateral theta burst stimulation for patients with treatment-resistant depression (BEAT-D): A randomized non-inferiority clinical trial.
Moujaes F, Ji JL, Rahmati M, et al.	2024	Ketamine induces multiple individually distinct whole-brain functional connectivity signatures.
Fava M, et al.	2024	Efficacy and Safety of Esmethadone (REL-1017) in Patients With Major Depressive Disorder and Inadequate Response to Standard Antidepressants: A Phase 3 Randomized Controlled Trial.
Ramli FF, et al.	2024	Effects of ebselen addition on emotional processing and brain neurochemistry in depressed patients unresponsive to antidepressant medication.
Lin WC, et al.	2024	Effects of Low-Dose Ketamine Infusion on the Positive and Negative Domains of Hopelessness and Suicidal Thoughts.

Zisook S, et al.	2024	Effect of next-step antidepressant treatment on suicidal ideation: findings from the VAST-D trial.
Kavakbasi E, et al.	2024	Inflammation-stratified augmentation of vortioxetine with celecoxib: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in major depressive disorder.
Eshkevari L, et al.	2024	Efficacy of addition of the anti-inflammatory, IV glutathione to standard ketamine IV therapy in major depressive disorder.
Goodwin GM, et al.	2025	Results From a Long-Term Observational Follow-Up Study of a Single Dose of Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depressive Disorder.

Fonte: Autores (2025)

DISCUSSÃO

O lítio é um sal natural que foi introduzido no tratamento psiquiátrico na década de 1960. A evidência mais robusta para o uso do lítio como complemento à farmacoterapia antidepressiva provém de estudos com antidepressivos tricíclicos (TCAs). Há evidências mais limitadas para seu uso como adjuvante ao tratamento com antidepressivos de primeira linha, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Um estudo de Baumann et al. mostrou um benefício ao adicionar lítio ao citalopram, resultando em uma taxa de resposta de 60% em 24 pacientes, em comparação com 14% no grupo placebo.

1675

O estudo STAR*D reportou uma taxa de remissão de 16% no grupo que recebeu citalopram com lítio. Contudo, neste estudo em larga escala, os níveis de lítio foram mantidos bem abaixo do usual, o que pode ter influenciado a baixa taxa de resposta. Diretrizes amplamente aceitas, incluindo as da American Psychiatric Association (APA) e da World Federation of Societies of Biological Psychiatry, recomendam fortemente o uso do lítio como estratégia de aumento eficaz no tratamento do TDM. De fato, um estudo recente forneceu dados convincentes de que o lítio é tão eficaz quanto os antipsicóticos de segunda geração mais comuns utilizados para aumento terapêutico. Apesar dessas evidências e da ação antisuicida do lítio, ele continua sendo subutilizado e subprescrito.

Observa-se que a triiodotironina (T_3) é a forma do hormônio tireoidiano mais frequentemente prescrita para aumento da farmacoterapia de antidepressivos. Isso contrasta com o tratamento do hipotireoidismo, pois o T_3 pode atuar diretamente no sistema nervoso central. Estudos iniciais sobre o uso do T_3 como adjuvante a antidepressivos tricíclicos

mostraram bons resultados. Em um trabalho científico, o aumento do tratamento com TCA usando T₃ mostrou um número necessário para tratar de 4,3. Quando se trata do aumento de ISRSs, estudos abertos também indicaram algum potencial, embora no estudo STAR*D, o aumento com T₃ não tenha demonstrado superioridade estatisticamente significativa em relação ao aumento com lítio, com uma taxa de remissão de 24,7%. Vale ressaltar que o T₃ é geralmente mais bem tolerado que o lítio e exige consideravelmente menos monitoramento clínico.

Os antipsicóticos de segunda geração (ASGs), ao contrário do lítio e do T₃, foram investigados como terapias adjuvantes em combinação com os tratamentos atuais de primeira linha, como os ISRSs e os IRSNs. Como esses medicamentos foram desenvolvidos mais recentemente, houve interesse da indústria farmacêutica em explorar sua eficácia no tratamento de doenças afetivas, buscando a aprovação para outras condições. Isso levou à realização de vários ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo. Os ASGs têm algum efeito nos receptores de serotonina e, portanto, podem ser eficazes quando combinados com ISRSs/IRSNs no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT). Especificamente, medicamentos como quetiapina, aripiprazol, olanzapina e risperidona têm mostrado boas evidências como adjuvantes aos antidepressivos no tratamento de DRT. A quetiapina, quando administrada a 300 mg por dia, demonstrou até 48% de taxa de resposta e 24,5% de remissão quando combinada com ISRSs, sendo posteriormente aprovada pelo FDA como tratamento adjuvante para o TDM. A olanzapina, quando combinada com fluoxetina, demonstrou uma taxa de resposta de 60% em um estudo com 28 pacientes com DRT.

1676

A cetamina é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) amplamente estudado como uma possível opção terapêutica para a depressão resistente ao tratamento (DRT) e é considerada um antidepressivo de ação rápida (RAADs). Evidências recentes indicam que os efeitos antidepressivos da cetamina são, em parte, atribuídos à sua ação nos receptores do ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA), que ocorre após os efeitos iniciais nos receptores NMDA. Inicialmente investigada por suas propriedades psicomiméticas, o efeito antidepressivo da cetamina foi rapidamente reconhecido após infusões intravenosas em baixas doses. Curiosamente, os efeitos antidepressivos não foram atribuídos à intoxicação, mas observados cerca de 3 horas após a infusão ter sido interrompida, e esses efeitos pareceram durar por vários dias. Esse efeito rápido foi comprovado por diversos estudos randomizados, cegos e abertos, incluindo uma redução significativa na ideação suicida em pacientes com DRT. Em

média, os efeitos da cetamina surgem rapidamente e duram entre 5 e 7 dias, com uma resposta preferencial em indivíduos com comorbidade de ansiedade ou uma "depressão ansiosa". Mais recentemente, uma versão intranasal de escetamina (um enantiômero da cetamina) foi desenvolvida, mostrando bons resultados com tratamento contínuo em combinação com antidepressivos orais e foi aprovada pelo FDA para uso restrito em DRT.

A psilocibina é um composto psicodélico extraído de cogumelos alucinógenos e metabolizado pelo corpo em psilocina, que age como um agonista parcial do receptor de serotonina. A maior parte das pesquisas sobre psilocibina se limitou a pequenos ensaios abertos ou piloto com pacientes com DRT. Em um estudo com 12 pacientes com DRT, um estudo de viabilidade com doses altas de psilocibina mostrou taxas de resposta de 58% até 3 meses após a administração de duas doses de psilocibina: uma dose baixa inicial para avaliar a segurança e uma dose alta (25 mg) uma semana depois. Apesar dos efeitos psicodélicos durarem cerca de 6 horas, a substância foi bem tolerada, embora tenha provocado ansiedade transitória e, ocasionalmente, taquicardia leve.

A inflamação tem sido cada vez mais associada à DRT, com níveis elevados de proteína C-reativa (PCR) e citocinas em pacientes com TDM e, especialmente, em pacientes com DRT. Os inibidores da ciclooxygenase-2 (COX-2) foram inicialmente o foco da pesquisa anti-inflamatória para DRT, sendo investigados como opções de tratamento adicional à farmacoterapia antidepressiva tradicional. Os inibidores da COX-2 bloqueiam a produção de prostaglandina, que parece estar aumentada em amostras de sangue de alguns pacientes com DRT. Recentemente, o antagonista do fator de necrose tumoral (TNF), infliximabe, foi estudado especificamente em pacientes com DRT e níveis elevados de PCR no plasma, em comparação com aqueles sem marcadores inflamatórios periféricos elevados. Pacientes com DRT e PCR elevado responderam preferencialmente a infusões de infliximabe, com uma diminuição dos níveis de PCR após o tratamento, enquanto pacientes sem marcadores inflamatórios elevados não mostraram resposta. O neuroesteroide brexanolona, uma forma intravenosa de alopregnanolona que aumenta a inibição GABAérgica, foi aprovado pela FDA para o tratamento da depressão pós-parto. Ao aumentar a função do receptor GABA-A, a atividade antidepressiva da alopregnanolona é atribuída ao aumento da inibição GABAérgica. Esses achados sugerem que a terapia anti-inflamatória pode desempenhar um papel importante no tratamento da DRT, mas principalmente em pacientes com marcadores inflamatórios elevados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT) apresenta diversos desafios, sendo um dos maiores a proporção considerável de pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) que podem ser classificados como resistentes ao tratamento. Embora várias abordagens, tanto tradicionais quanto inovadoras, tenham sido desenvolvidas, conforme descrito anteriormente, ainda há muito a ser feito para compreender a DRT como uma condição distinta e tratá-la de maneira adequada, especialmente no que diz respeito à garantia de uma resposta sustentada ou remissão contínua. Uma abordagem prática provavelmente começaria com intervenções menos invasivas e com maior suporte de evidências de eficácia para a DRT. Uma área promissora envolve os novos tratamentos agudos recentemente aprovados pelo FDA para tratar a DRT, como a cetamina intranasal. No entanto, são necessários grandes ensaios multicêntricos para examinar os padrões globais da DRT e a resposta ao tratamento de forma mais abrangente. Com uma compreensão mais profunda da fisiopatologia da DRT, dos padrões de resposta e das diferenças em relação ao TDM, poderá evitarse que os pacientes enfrentem vários tratamentos fracassados.

REFERÊNCIAS

1678

- 1- PAPAKOSTAS GI, et al. Comparative effectiveness research trial for antidepressant incomplete and non-responders with treatment resistant depression (ASCERTAIN-TRD) a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry*. 2024 Aug;29(8):2287-2295.
- 2- DALHUISEN I, et al. rTMS as a Next Step in Antidepressant Nonresponders: A Randomized Comparison With Current Antidepressant Treatment Approaches. *Am J Psychiatry*. 2024 Sep 1;181(9):806-814.
- 3- MARWOOD L, Croal M, Mistry S, Simmons H, Tsai J, Young MB, Goodwin GM. The impact of antidepressant discontinuation prior to treatment with psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res*. 2024 Dec;180:198-203.
- 4- ZENG QB, et al. Efficacy and safety of esketamine versus propofol in electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, controlled, non-inferiority trial. *J Affect Disord*. 2025 Jan 1;368:320-328.
- 5- TU PC, et al. Thalamocortical functional connectivity and rapid antidepressant and antisuicidal effects of low-dose ketamine infusion among patients with treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry*. 2025 Jan;30(1):61-68.

- 6- MCINTYRE RS, et al. Safety and tolerability of esketamine nasal spray versus quetiapine extended release in patients with treatment resistant depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2024 Aug;85:58-65.
- 7- BALLARD ED, et al. Functional changes in sleep-related arousal after ketamine administration in individuals with treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry.* 2024 Jun 4;14(1):238.
- 8- GOODWIN GM, et al. The role of the psychedelic experience in psilocybin treatment for treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 2025 Mar 1;372:523-532.
- 9- KUMAR PS, Menon V, Andrade C. A randomised, open-label, pragmatic pilot comparison of oral and intravenous ketamine in treatment-resistant depression. *Asian J Psychiatr.* 2024 Sep;99:104171.
- 10- MORRISON RL, et al. Effect of Esketamine Nasal Spray on Cognition in Patients With Treatment-Resistant Depression: Results From Four Phase 3 Studies. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2024 Nov 1;27(11):46.
- 11- OHTANI Y, et al. Efficacy and safety of intravenous ketamine treatment in Japanese patients with treatment-resistant depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2024 Dec;78(12):765-775.
- 12- SU TP, Cheng LK, Tu PC, Chen LF, Lin WC, Li CT, Bai YM, Tsai SJ, Chen MH. Low-dose ketamine improved brain network integrity among patients with treatment-resistant depression and suicidal ideation. *Psychiatry Res.* 2025 Mar;345:116377.
- 13- CHEN MH, et al. Effects of melancholic features on positive and negative suicidal ideation in patients with treatment-resistant depression and strong suicidal ideation receiving low-dose ketamine infusion. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2024 Jun;274(4):759-766.
- 14- HESS EM, Greenstein DK, Hutchinson OL, Zarate CA, Gould TD. Entactogen Effects of Ketamine: A Reverse-Translational Study. *Am J Psychiatry.* 2024 Sep;181(9):815-823.
- 15- MCALLISTER-Williams RH, et al. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole in addition to mood stabilisers for patients with treatment-resistant bipolar depression (the PAX-BD study). *J Psychopharmacol.* 2025 Feb;39(2):106-120.
- 16- WADA M, et al. Effectiveness of sequential bilateral repetitive transcranial stimulation versus bilateral theta burst stimulation for patients with treatment-resistant depression (BEAT-D): A randomized non-inferiority clinical trial. *Brain Stimul.* 2025 Feb;18(1):25-33.

- 17- MOUJAES F, Ji JL, Rahmati M, et al. Ketamine induces multiple individually distinct whole-brain functional connectivity signatures. *Elife.* 2024 Apr;13:841-73.
- 18- FAVA M, et al. Efficacy and Safety of Esmethadone (REL-1017) in Patients With Major Depressive Disorder and Inadequate Response to Standard Antidepressants: A Phase 3 Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry.* 2024 Jun;85(3):152-65.
- 19- RAMLI FF, Singh N, Emir UE, Villa LM, Waters S, Harmer CJ, Cowen PJ, Godlewska BR. Effects of ebselen addition on emotional processing and brain neurochemistry in depressed patients unresponsive to antidepressant medication. *Transl Psychiatry.* 2024 May;14(1):200.
- 20- LIN WC, Chen MH, Su TP, Li CT, Wu HJ, Tsai SJ, Bai YM, Mao WC, Tu PC. Effects of Low-Dose Ketamine Infusion on the Positive and Negative Domains of Hopelessness and Suicidal Thoughts. *J Clin Psychiatry.* 2024 Jul;85(3):152-57.
- 21- ZISOOK S, et al. Effect of next-step antidepressant treatment on suicidal ideation: findings from the VAST-D trial. *Psychol Med.* 2024 Apr;54(6):1172-1183.
- 22- KAVAKBASI E, et al. Inflammation-stratified augmentation of vortioxetine with celecoxib: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in major depressive disorder. *J Neurochem.* 2024 Sep;168(9):1817-1825.
- 23- ESHKEVARI L, Sales M, Collins C, Totoraitis J, Donohue L, Bowman-Dalley C, Bregman B, Negro P, Gordon S, Estrada C. Efficacy of addition of the anti-inflammatory, IV glutathione to standard ketamine IV therapy in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2024 Jul;337:115-949. 1680
- 24- GOODWIN GM, et al. Results From a Long-Term Observational Follow-Up Study of a Single Dose of Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2025 Mar 3;86(1):15449.