

DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO: QUANDO ESCALAR A TERAPIA E REPENSAR O DIAGNÓSTICO

TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION: WHEN TO ESCALATE THERAPY AND RETHINK THE DIAGNOSIS

Yolanda Sabrine Galhardi Maria Bento¹
Nathália Barroso Ferreira Lima Brito Campos²
Maria Fernanda Pereira Mota³
Maria Fernanda Pereira Mota⁴
Manoela de Abreu Merçon Neves⁵

RESUMO: A ausência de remissão após ensaios antidepressivos sucessivos é desfecho frequente no transtorno depressivo maior e costuma ser rotulada como depressão resistente ao tratamento, categoria que reúne situações clínicas heterogêneas e nem sempre equivalentes. Esta revisão narrativa crítica teve por objetivo discutir dois movimentos decisórios diante da resposta insuficiente: quando intensificar a terapêutica e quando suspeitar de diagnóstico incorreto ou incompleto. A partir de literatura recuperada em bases biomédicas e em diretrizes recentes, examinam-se os limites conceituais da resistência e os modelos de estadiamento, a necessidade de afastar a pseudoresistência decorrente de dose insuficiente, tempo inadequado e baixa adesão, e a reavaliação diagnóstica com atenção à bipolaridade não reconhecida, às comorbidades e às condições clínicas que mimetizam depressão. Propõe-se um algoritmo de decisão por cenário clínico e discutem-se as estratégias de escalonamento e as intervenções de ação rápida e somáticas, distinguindo a escetamina intranasal da cetamina racêmica intravenosa. Conclui-se que a decisão de escalar só é racional depois de reconfirmados o diagnóstico e a adequação do tratamento, ressalvadas as situações graves que exigem intervenção rápida.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Resistente a Tratamento. Transtorno Depressivo Maior. Antidepressivos. Transtorno Bipolar. Eletroconvulsoterapia.

¹ Graduado, Universidad Internacional Tres Fronteras – UNINTER.

² Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

³ Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC).

⁴ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

⁵ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

ABSTRACT: Failure to achieve remission after successive antidepressant trials is a common outcome in major depressive disorder and is usually labelled treatment-resistant depression, a category that gathers heterogeneous and not always equivalent clinical situations. This critical narrative review aimed to discuss two decisions arising when the response is insufficient: when to intensify treatment and when to suspect an incorrect or incomplete diagnosis. Drawing on literature retrieved from biomedical databases and recent guidelines, it examines the conceptual limits of resistance and staging models, the need to rule out pseudoresistance arising from insufficient dose, inadequate duration and poor adherence, and diagnostic reappraisal with attention to unrecognised bipolarity, comorbidities and medical conditions that mimic depression. A scenario-based decision algorithm is proposed, and escalation strategies and rapid-acting and somatic interventions are discussed, distinguishing intranasal esketamine from intravenous racemic ketamine. We conclude that the decision to escalate is only rational after diagnosis and treatment adequacy have been reconfirmed, except in severe situations requiring rapid intervention.

Keywords: Depressive Disorder, Treatment-Resistant. Depressive Disorder, Major. Antidepressive Agents. Bipolar Disorder. Electroconvulsive Therapy.

INTRODUÇÃO

Cerca de um terço dos pacientes com transtorno depressivo maior alcança remissão com o primeiro antidepressivo, e a probabilidade de resposta decresce a cada tentativa subsequente. No estudo *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D), as taxas de remissão caíram de aproximadamente 37% no primeiro passo terapêutico para 31%, 14% e 13% nos passos seguintes (RUSH et al., 2006). Esse padrão descreve um problema cotidiano: o paciente que não melhora apesar de tratamento aparentemente correto. A resposta habitual é nomear o quadro como depressão resistente ao tratamento e avançar para intervenções mais complexas. O rótulo, contudo, agrega realidades distintas e nem sempre indica que o organismo do paciente resiste à terapêutica.

Duas decisões se cruzam nesse ponto. A primeira é de intensidade: escalar significa otimizar a dose, prolongar o ensaio, trocar de fármaco, combinar antidepressivos, potencializar com outra classe ou recorrer à neuromodulação e a agentes de ação rápida. A segunda é de natureza diagnóstica: repensar o diagnóstico questiona se o quadro é de fato uma depressão unipolar, se há bipolaridade não reconhecida, comorbidade psiquiátrica ou clínica capaz de sustentar os sintomas, ou se a adequação do tratamento anterior foi apenas presumida. As duas decisões não são independentes, pois intensificar sobre um diagnóstico equivocado tende a multiplicar exposições farmacológicas sem benefício e, quando há bipolaridade, pode agravar o curso (CORREA et al., 2010).

A relevância do tema decorre de sua frequência e de suas consequências. A depressão que não remite associa-se a maior cronicidade, incapacidade funcional, risco de suicídio e uso intensivo de serviços de saúde (McINTYRE et al., 2023). Uma parcela dos pacientes mantém sintomas mesmo após várias intervenções adequadas, situação para a qual se propôs o conceito de depressão de difícil tratamento, que desloca o objetivo da remissão a qualquer custo para o controle sintomático e a preservação da funcionalidade (McALLISTER-WILLIAMS et al., 2020). A ausência de uma definição única de resistência dificulta comparar estudos e transportar recomendações para o consultório (SFORZINI et al., 2022). Este artigo tem por objetivo discutir criticamente quando escalar a terapêutica e quando repensar o diagnóstico diante da resposta insuficiente ao tratamento antidepressivo, organizando os dois movimentos em um algoritmo clínico de decisão.

METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa de caráter crítico, orientada pela pergunta condutora: diante da resposta insuficiente ao tratamento antidepressivo, quais elementos indicam intensificar a terapêutica e quais indicam reavaliar o diagnóstico? A recuperação bibliográfica foi realizada até 2026, nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, complementada pela leitura de diretrizes e consensos de sociedades científicas e de documentos regulatórios pertinentes ao tema. Consideraram-se publicações em português e em inglês.

A busca combinou descritores controlados e termos livres, entre eles *depressão resistente ao tratamento*, *treatment-resistant depression*, *major depressive disorder*, *antidepressant augmentation*, *esketamine*, *ketamine* e *electroconvulsive therapy*, associados por operadores booleanos. Priorizaram-se diretrizes, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com metanálise; estudos de coorte e revisões de menor hierarquia foram considerados quando esclareciam questões diagnósticas, de curso clínico ou de segurança. Incluíram-se deliberadamente evidências discordantes, como ensaios de fase 3 com resultados não concordantes, para evitar uma síntese seletivamente favorável. Referências anteriores ao período recente foram mantidas quando definiam conceitos, modelos de estadiamento ou marcos terapêuticos ainda válidos.

A seleção privilegiou a pertinência direta às duas decisões clínicas centrais, a consistência metodológica e a possibilidade de contrastar resultados entre fontes. A leitura foi organizada de modo temático, e a síntese procurou comparar convergências e divergências,

distinguir eficácia estatística de relevância clínica e explicitar incertezas. Por ser revisão narrativa, o trabalho não empregou seleção sistemática com dupla triagem, extração padronizada, protocolo registrado nem avaliação formal do risco de viés; permanecem, assim, o risco de seleção subjetiva das fontes e o viés de publicação, o que recomenda cautela na leitura e desaconselha o uso destes achados como estimativa quantitativa agregada.

O QUE SE CHAMA DE RESISTÊNCIA: DEFINIÇÕES E ESTADIAMENTO

A definição operacional mais difundida, adotada pela Food and Drug Administration e pela European Medicines Agency, considera resistente a depressão que não responde de modo satisfatório a pelo menos dois antidepressivos usados em dose e duração adequadas, com adesão documentada (McINTYRE et al., 2023). O consenso construído por método Delphi para ensaios regulatórios acrescenta um limiar quantitativo, ao definir falha como redução inferior a 25% dos sintomas após tratamento adequado, e recomenda não considerar fracasso a interrupção antes da quarta semana sem evidência clara de não resposta (SFORZINI et al., 2022). Ainda assim, não há definição única, e a maioria dos estudos de intervenção sequer exige dois fármacos falhos com dose e duração comprovadas, o que fragiliza a comparação entre casuísticas (McINTYRE et al., 2023).

4

Tratar a resistência como categoria binária sugere uma fronteira nítida que a clínica não sustenta, e modelos multidimensionais capturam melhor o fenômeno. O Maudsley Staging Method pontua a gravidade e a duração do episódio, o número e a intensidade dos tratamentos falhos e o recurso à potencialização e à eletroconvulsoterapia, gerando um gradiente de resistência (FEKADU et al., 2009a). Estudo longitudinal do mesmo grupo mostrou que escores mais altos no método predizem persistência dos episódios depressivos e maior prejuízo funcional no seguimento, o que confere validade prognóstica ao estadiamento (FEKADU et al., 2009b).

Coexistem diferentes lógicas de estadiamento. Os modelos sequenciais, como o de Thase e Rush, ordenam a resistência pelo número e pela hierarquia das classes falhas, ao passo que o modelo do Massachusetts General Hospital pondera também a otimização de dose e o uso de potencialização, sem pressupor hierarquia entre classes (McINTYRE et al., 2023). Para a clínica, a mensagem convergente é que a resistência tem grau, e que o grau informa tanto o prognóstico quanto a intensidade da resposta terapêutica apropriada.

Os números do STAR*D exigem interpretação prudente. O estudo foi conduzido de forma aberta e sem placebo, e a remissão cumulativa em torno de dois terços pressupõe ausência de abandono, condição improvável na prática (RUSH et al., 2006). Mais do que uma taxa de sucesso, o que o estudo consolidou foi o achado de que a probabilidade de remissão diminui a cada novo passo, o que torna a escolha do passo seguinte uma decisão de retorno decrescente, a ser bem fundamentada.

ANTES DE ESCALAR: EXCLUIR A PSEUDORRESISTÊNCIA

Antes de intensificar qualquer tratamento, é necessário confirmar que o tratamento anterior de fato ocorreu. Boa parte da resistência aparente é pseudorresistência, isto é, a impressão de refratariedade produzida por dose subterapêutica, ensaio interrompido antes do tempo mínimo de resposta ou baixa adesão (McINTYRE et al., 2023). O consenso regulatório é explícito ao não reconhecer como falha o abandono precoce sem sinais de não resposta, justamente para evitar que descontinuações prematuras sejam contadas como resistência (SFORZINI et al., 2022).

A adesão é o ponto mais vulnerável. A própria natureza dos sintomas depressivos, como desânimo, lentificação e desesperança, compromete o autocuidado e a continuidade do uso, e a insatisfação com efeitos adversos agrava esse quadro. Verificar a dose atingida, o tempo de exposição e a regularidade do uso é etapa que antecede, e muitas vezes dispensa, o escalonamento. A medida sistemática de sintomas por escalas foi incorporada ao STAR*D; embora o estudo não tenha comparado, de modo randomizado, o cuidado guiado por mensuração ao cuidado usual, a aferição regular auxilia a documentar resposta, remissão, adesão e a adequação dos ajustes, o que reduz a chance de rotular como resistente um tratamento apenas mal monitorado (RUSH et al., 2006).

REPENSAR O DIAGNÓSTICO: BIPOLARIDADE, COMORBIDADES E MIMETIZADORES

Quando dose, tempo e adesão estão assegurados e a resposta permanece ausente, a hipótese de erro ou incompletude diagnóstica ganha força. A suspeita mais consequente é a de bipolaridade não reconhecida. A ideia de que o transtorno bipolar oculto contribui com frequência para a depressão aparentemente resistente é antiga, mas revisão dedicada ao tema pondera que a força dessa associação é heterogênea entre os estudos e depende de como a

bipolaridade é definida, de modo que a magnitude real permanece incerta, ainda que a associação seja clinicamente relevante (CORREA et al., 2010).

A implicação prática não é substituir automaticamente o antidepressivo por um estabilizador do humor, e sim investigar de forma ativa episódios prévios de mania ou hipomania, história familiar de transtorno bipolar, início precoce, alta recorrência, características mistas e ativação induzida por antidepressivos, elementos que ajudam a distinguir a depressão bipolar da unipolar. Reconhecida a bipolaridade, o tratamento apoia-se em classes como antipsicóticos atípicos, lítio e lamotrigina, e os antidepressivos passam a ter, quando muito, papel adjuvante em situações selecionadas, e não a condição de escolha universal (YATHAM et al., 2018; McINTYRE et al., 2023).

A reavaliação não se esgota na bipolaridade. Comorbidades psiquiátricas como transtornos de ansiedade, transtorno por uso de substâncias, transtornos da personalidade, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de déficit de atenção quando clinicamente pertinente, além de distúrbios do sono e dor crônica, reduzem a probabilidade de resposta e podem sustentar os sintomas apesar do antidepressivo adequado (McINTYRE et al., 2023). A ansiedade comórbida, em particular, associa-se a menor probabilidade de resposta. Nem toda comorbidade, contudo, é a causa presumida da resistência, e cabe ponderar se ela de fato explica a persistência do quadro antes de reorientar o tratamento.

6

Condições clínicas capazes de mimetizar ou perpetuar a depressão também merecem investigação dirigida antes de rotular o caso como refratário. O hipotireoidismo é o exemplo mais citado; conforme a apresentação, justificam-se a pesquisa de anemias e deficiências nutricionais, a atenção a condições neurológicas e à apneia obstrutiva do sono e a revisão de fármacos e substâncias com potencial depressogênico. A investigação deve ser guiada pela clínica, e não pela aplicação de painéis laboratoriais universais sem indicação (McINTYRE et al., 2023).

QUANDO ESCALAR: CENÁRIOS CLÍNICOS DE DECISÃO

Responder quando escalar exige separar cenários clínicos distintos, porque a mesma ausência de melhora comporta condutas opostas conforme o que a produz. O roteiro a seguir organiza a decisão em função da adequação do ensaio, do tipo de resposta e da gravidade.

Ensaio inadequado.

Se a dose foi insuficiente, a duração curta, a adesão duvidosa, houve intolerância que limitou a exposição, existe interação medicamentosa relevante ou o diagnóstico não está confirmado, a conduta não é escalar, e sim corrigir a inadequação antes de classificar o caso como resistente.

Ausência de resposta após ensaio adequado.

Quando o tratamento foi de fato adequado e não houve resposta, consideram-se a troca do antidepressivo e a reavaliação de diagnóstico e comorbidades, ponderando gravidade e urgência; manter indefinidamente um fármaco sem benefício apenas adia a decisão.

Resposta parcial com boa tolerabilidade.

Havendo melhora incompleta e boa tolerância, preferem-se a otimização, a psicoterapia adjuvante, a combinação ou a potencialização, estratégias que preservam o ganho já obtido em vez de reiniciar do zero.

Intolerância relevante

7

Diante de efeitos adversos que inviabilizam a continuidade, a prioridade é a troca ou uma intervenção de perfil diferente; intolerância não é sinônimo de resistência farmacológica e não deve ser tratada como tal.

Depressão grave ou urgente.

Ideação suicida grave, sintomas psicóticos, catatonia, recusa alimentar ou deterioração física, necessidade de resposta rápida e resposta favorável prévia à eletroconvulsoterapia configuram situação em que a ECT pode ser antecipada, e não reservada como último recurso após longa sequência de fármacos (UK ECT REVIEW GROUP, 2003; McINTYRE et al., 2023).

Múltiplas falhas com carga persistente.

Quando várias intervenções adequadas fracassam e os sintomas persistem, aplica-se o conceito de depressão de difícil tratamento, que redireciona o foco para funcionalidade, qualidade de vida, controle sintomático e decisão compartilhada, evitando o escalonamento

indefinido movido apenas pela busca de remissão completa (McALLISTER-WILLIAMS et al., 2020).

COMO ESCALAR: OTIMIZAÇÃO, TROCA, COMBINAÇÃO E POTENCIALIZAÇÃO

Definido o cenário, resta escolher a estratégia. A troca é mais coerente quando não houve resposta, quando há intolerância ou perfil de efeitos adversos inadequado, ou quando a probabilidade de ganho adicional com o agente em curso é baixa; o STAR*D não identificou superioridade clara entre estratégias de troca e de potencialização nos passos avançados, o que reforça a individualização (RUSH et al., 2006). A combinação e a potencialização são preferíveis na resposta parcial com boa tolerabilidade e sintomas residuais, quando interessa preservar o benefício alcançado. Convém distinguir a combinação, que associa dois antidepressivos, da potencialização, que acrescenta um agente de outra classe ao antidepressivo em curso (LAM et al., 2024).

Entre os potencializadores, o ensaio VAST-D comparou, em pacientes sem resposta a um antidepressivo, a troca por bupropiona, a potencialização com bupropiona e a potencialização com aripiprazol; a potencialização com aripiprazol alcançou remissão em 29% contra 22% da troca por bupropiona, diferença estatisticamente significativa, porém de magnitude absoluta modesta e obtida ao custo de mais acatisia e ganho de peso (MOHAMED et al., 2017). O aripiprazol e o brexpiprazol figuram como potencializadores de primeira linha em diretrizes recentes, mas seu uso pressupõe atenção a risco metabólico, ganho de peso, acatisia e efeitos extrapiramidais, com monitorização apropriada; além disso, a população do VAST-D era predominantemente masculina, o que limita a extrapolação direta dos resultados (MOHAMED et al., 2017; LAM et al., 2024).

O lítio, potencializador clássico, mostrou eficácia superior ao placebo em metanálise, com razão de chances próxima de três e resposta em cerca de 40% dos pacientes; grande parte dos estudos, contudo, é antiga, de pequeno porte e conduzida com antidepressivos tricíclicos, o que recomenda cautela na transposição para a prática atual (CROSSLEY; BAUER, 2007). Seu emprego exige monitorização de litemia, função renal e função tireoidiana e atenção a interações e a toxicidade, mas pode ganhar relevância diante de risco suicida, sem que os dados disponíveis autorizem conclusões definitivas nesse ponto. Entre as potencializações não antipsicóticas, a tri-iodotironina também foi historicamente empregada e figurou como braço de comparação em passos avançados do STAR*D (RUSH et al., 2006).

O escalonamento não é apenas farmacológico. A psicoterapia estruturada, sobretudo a terapia cognitivo-comportamental, é recomendada como adição válida na resposta parcial, com a vantagem de melhorar o desfecho sem aumentar a carga medicamentosa, desde que asseguradas as condições de acesso e adesão (LAM et al., 2024). O Quadro 1 sintetiza, para cada estratégia, a situação clínica em que tende a ser considerada, a evidência principal, o benefício esperado, os riscos e a monitorização exigida.

Quadro 1 – Estratégias de escalonamento e de resgate na depressão resistente ao tratamento: situação clínica, evidência, benefício, riscos e monitorização.

Estratégia	Situação clínica em que tende a ser considerada	Evidência principal	Benefício esperado	Limitações e riscos	Monitorização / requisitos	Principais referências
Otimização	Antes de qualquer mudança, sobretudo se dose ou tempo de ensaio foram insuficientes	Recomendação de diretrizes e revisões	Converte pseudoresistência em resposta sem nova exposição	Retarda a decisão se repetida sem resposta	Aferição de sintomas por escala; checagem de adesão	McINTYRE et al., 2023; LAM et al., 2024
Troca	Ausência de resposta, intolerância ou perfil de efeitos adversos inadequado	Sem superioridade clara entre estratégias nos passos avançados do STAR*D	Substitui agente sem benefício por outro perfil	Perde eventual resposta parcial; nova titulação	Interações e período de sobreposição	RUSH et al., 2006; LAM et al., 2024
Combinação de antidepressivos	Resposta parcial com boa tolerabilidade	Recomendada em diretrizes para sintomas residuais	Preserva o ganho já obtido	Mais efeitos adversos e interações; evidência heterogênea	Vigilância de efeitos aditivos (ex.: síndrome serotoninérgica)	LAM et al., 2024
Potencialização com antipsicótico atípico (aripirazol, brexpirazol)	Resposta parcial; reforço sem trocar o antidepressivo	Aripirazol 29% vs. 22% (troca por bupropiona) no VAST-D	Ganho absoluto modesto, porém consistente	Acatisia, ganho de peso, risco metabólico, efeitos extrapiramidais; VAST-D predominantemente masculino	Peso, glicemia, lipídios, sintomas motores	MOHAMMED et al., 2017; LAM et al., 2024
Potencialização com lítio	Resposta parcial; risco suicida a considerar	Superior ao placebo em metanálise (OR ~3; resposta ~40%), com estudos antigos	Eficácia estabelecida; possível relevância no risco suicida	Janela terapêutica estreita; toxicidade; interações	Litemia, função renal e tireoidiana	CROSSLEY; BAUER, 2007

Estratégia	Situação clínica em que tende a ser considerada	Evidência principal	Benefício esperado	Limitações e riscos	Monitorização / requisitos	Principais referências
		e uso de tricíclicos				
Psicoterapia estruturada (TCC)	Resposta parcial; preferência por não aumentar a carga farmacológica	Recomendada como adição em diretrizes	Ganho sem efeitos adversos medicamentosos	Depende de acesso, custo e adesão	Continuidade e engajamento	LAM et al., 2024
Escetamina intranasal	Múltiplas falhas; necessidade de ação rápida com estrutura de monitorização	Positiva em dose flexível e superior à quetiapina XR; dose fixa de 84 mg não atingiu o desfecho primário	Início rápido; prevenção de recaída na manutenção	Dissociação, elevação pressórica; financiamento industrial; validade externa	Observação pós-dose; pressão arterial	FEDGCH IN et al., 2019; POPOVA et al., 2019; REIF et al., 2023; DALY et al., 2019
Cetamina racêmica intravenosa	Múltiplas falhas; ação rápida sob supervisão	Revisão sistemática; metanálise indireta sugere eficácia superior à da escetamina, sem comparação direta	Resposta rápida (dose usual 0,5 mg/kg)	Esquemas e duração da manutenção ainda não plenamente definidos; heterogeneidade; potencial de uso inadequado	Nível de consciência, dissociação, pressão arterial	DIAS et al., 2022; BAHJI; VAZQUEZ; ZARATE, 2021
Eletroconvulsoterapia (ECT)	Depressão grave ou urgente (risco suicida, psicose, catatonia, recusa alimentar); resposta prévia favorável	Maior eficácia aguda, superior à farmacoterapia e ao simulado	Resposta robusta e rápida; pode ser antecipada	Anestesia; eventos cognitivos; recaída sem manutenção	Avaliação cognitiva; plano de manutenção	UK ECT REVIEW GROUP, 2003; McINTYRE et al., 2023
Estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr)	Quadros não emergenciais; pode preceder a ECT	Eficácia consistente, de magnitude inferior à da ECT	Boa tolerabilidade; sem anestesia	Sessões repetidas; protocolos variáveis; acesso	Rastreamento de contraindicações	McINTYRE et al., 2023; LAM et al., 2024
Estimulação do nervo vago (VNS)	Depressão crônica/recorrente com múltiplas falhas; linha avançada	Aprovação regulatória na indicação; base de evidência limitada	Possível efeito de longo prazo em casos selecionados	Invasividade, custo, disponibilidade; resposta lenta	Acompanhamento cirúrgico e estimulação	LAM et al., 2024; McINTYRE et al., 2023

Fonte: elaborado pelos autores (2026), com base nas referências citadas. ECT: eletroconvulsoterapia; EMTr: estimulação magnética transcraniana repetitiva; VNS: estimulação do nervo vago; TCC: terapia cognitivo-comportamental; XR: liberação prolongada; OR: razão de chances.

ESCETAMINA, CETAMINA E NEUROMODULAÇÃO

Nos casos mais graves ou persistentes entram as intervenções de ação rápida e as somáticas, que convém distinguir com cuidado. A escetamina intranasal, antagonista do receptor N-metil-D-aspartato, é administrada em associação a um antidepressivo oral e em ambiente monitorado. Seu programa de fase 3 não foi uniformemente positivo: no estudo de dose fixa TRANSFORM-I, a dose de 84 mg não alcançou significância estatística no desfecho primário frente ao controle (diferença de -3,2 pontos na MADRS; intervalo de confiança de 95% de -6,88 a 0,45; $p = 0,088$) e, pela sequência hierárquica predefinida, a dose de 56 mg não pôde ser formalmente testada, ainda que os resultados favorecessem numericamente a escetamina (FEDGCHIN et al., 2019). Já o estudo de dose flexível foi positivo (POPOVA et al., 2019), o que evidencia a heterogeneidade do conjunto e desaconselha apresentá-lo como concordantemente favorável.

Em comparação direta, o estudo ESCAPE-TRD mostrou que a escetamina intranasal associada a um inibidor seletivo de recaptação de serotonina ou a um inibidor de recaptação de serotonina e noradrenalina foi superior à quetiapina de liberação prolongada, também associada a esses antidepressivos, quanto à remissão na oitava semana (REIF et al., 2023). Esse resultado diz respeito especificamente à escetamina intranasal e não deve ser estendido à cetamina intravenosa. Há ainda evidência de prevenção de recaída na fase de manutenção (DALY et al., 2019). A leitura pede equilíbrio: os ensaios foram conduzidos com financiamento da indústria, a administração exige observação pós-dose pelo risco de dissociação e de elevação pressórica, e a validade externa é limitada pelos critérios restritivos de inclusão.

A cetamina racêmica intravenosa, composta pelos enantiômeros R e S e distinta da escetamina, que corresponde ao enantiômero S isolado, produz efeito antidepressivo rápido na depressão resistente, em geral com dose de 0,5 mg/kg e eventos adversos de curta duração sob supervisão, embora os esquemas e a duração da manutenção ainda não estejam plenamente definidos, conforme revisão sistemática brasileira sobre o tema (DIAS et al., 2022). Metanálise que comparou de modo indireto as duas formulações reuniu 24 ensaios randomizados e 1.877 participantes e observou, para a cetamina racêmica frente à escetamina, maiores taxas de resposta (razão de risco de 3,01 contra 1,38) e de remissão (3,70 contra 1,47); os próprios autores ressaltam a ausência de comparações diretas e a heterogeneidade elevada, o que impede tratar a superioridade como estabelecida (BAHJI; VAZQUEZ; ZARATE, 2021).

Entre as técnicas de neuromodulação, a eletroconvulsoterapia mantém-se como a intervenção de maior eficácia aguda na depressão grave e resistente, com superioridade demonstrada sobre a farmacoterapia e sobre o procedimento simulado (UK ECT REVIEW GROUP, 2003). Por isso pode ser antecipada nas situações graves ou urgentes já descritas, em vez de figurar apenas como recurso final. Seu emprego pressupõe anestesia, acarreta eventos cognitivos transitórios e exige planejamento da manutenção pelo risco de recaída, decisões que se beneficiam do compartilhamento com o paciente.

A estimulação magnética transcraniana repetitiva oferece alternativa não convulsiva, com bom perfil de tolerabilidade e sem necessidade de anestesia, ainda que de magnitude de efeito geralmente inferior à da eletroconvulsoterapia e à custa de sessões repetidas e de protocolos variáveis; em quadros não emergenciais, pode ser considerada antes da ECT (McINTYRE et al., 2023; LAM et al., 2024). A estimulação do nervo vago recebeu aprovação regulatória da Food and Drug Administration como tratamento adjuvante de longo prazo para depressão crônica ou recorrente em adultos que não responderam de modo adequado a quatro ou mais tratamentos antidepressivos (ESTADOS UNIDOS, 2005), e figura como opção de linha avançada em algumas diretrizes, embora seu uso seja limitado pela invasividade, pelo custo, pela disponibilidade e por uma base de evidência ainda restrita (LAM et al., 2024; McINTYRE et al., 2023). A estimulação cerebral profunda, por sua vez, permanece investigacional para depressão (McINTYRE et al., 2023). A indicação racional de qualquer dessas opções depende, uma vez mais, de o diagnóstico e a adequação terem sido assegurados.

DISCUSSÃO E ALGORITMO CLÍNICO

Ordenadas as decisões, o algoritmo clínico torna-se explícito. Diante da resposta insuficiente, o primeiro movimento é verificar a adequação do que já foi feito e reexaminar o diagnóstico, pois intensificar sobre pseudorresistência ou sobre bipolaridade não reconhecida consome tempo terapêutico e pode piorar o curso. Reconfirmados o diagnóstico e a adequação, a intensificação passa a se justificar, de forma proporcional à posição do paciente no gradiente de resistência: otimização e troca nos estágios iniciais, combinação e potencialização na falha persistente com resposta parcial, e intervenções de ação rápida ou somáticas nos quadros mais graves. A urgência pode alterar a sequência habitual: a eletroconvulsoterapia deve ser antecipada sobretudo diante de psicose grave, catatonia, risco suicida elevado ou deterioração física,

enquanto a cetamina ou a escetamina podem ser consideradas para a redução rápida dos sintomas e da ideação suicida em pacientes selecionados e sob monitorização (LAM et al., 2024).

As evidências que sustentam essas opções não têm o mesmo peso. A eletroconvulsoterapia dispõe de eficácia robusta nos quadros graves (UK ECT REVIEW GROUP, 2003; LAM et al., 2024); a escetamina apresenta resultados heterogêneos, com um ensaio de dose fixa que não atingiu o desfecho primário e efeito de magnitude modesta em sínteses quantitativas (FEDGCHIN et al., 2019; BAHJI; VAZQUEZ; ZARATE, 2021); a potencialização com aripiprazol traz ganho estatisticamente significativo, porém pequeno em termos absolutos (MOHAMED et al., 2017); e a superioridade da cetamina racêmica sobre a escetamina apoia-se em comparação indireta, não em ensaios cabeça a cabeça (BAHJI; VAZQUEZ; ZARATE, 2021). Distinguir eficácia estatística de relevância clínica é, portanto, parte da decisão.

A escolha pondera ainda velocidade de ação, tolerabilidade e disponibilidade. Cetamina, escetamina e eletroconvulsoterapia oferecem resposta mais rápida, útil na urgência, mas envolvem estrutura de monitorização, custos e, no caso da escetamina, ensaios financiados pela indústria, elemento que convém explicitar ao avaliar a força das recomendações. Opções de acesso mais amplo, como otimização, troca e psicoterapia, permanecem apropriadas para a maioria dos pacientes, que se situa em estágios iniciais do gradiente de resistência.

Persistem incertezas legítimas, entre elas a magnitude do benefício da escetamina, o peso real da bipolaridade oculta na resistência aparente e o momento ideal de indicar a eletroconvulsoterapia. Nenhum roteiro rígido e universal se sustenta: o algoritmo proposto é um ordenamento de prioridades, não uma sequência fixa, e sua aplicação depende da gravidade, do perfil de efeitos adversos, da história de resposta e das preferências do paciente, em decisão compartilhada.

CONCLUSÃO

A depressão que não remite impõe ao clínico duas perguntas encadeadas antes de qualquer avanço: o tratamento anterior foi realmente adequado e o diagnóstico está correto? Respondê-las evita transformar a persistência dos sintomas em uma sucessão de exposições farmacológicas de retorno decrescente. Repensar o diagnóstico, com atenção à bipolaridade não reconhecida, às comorbidades e às condições clínicas que sustentam os sintomas, confere racionalidade ao escalonamento; quando a intensificação se impõe, ela deve ser proporcional ao

grau de resistência e escolhida com base na magnitude real dos efeitos, na tolerabilidade e na velocidade de ação. Nenhuma estratégia isolada resolve o problema de todos os pacientes, e mais de uma decisão pode ser a mais importante conforme o cenário: a verificação da adequação e do diagnóstico na maioria das situações, e a intervenção rápida quando a gravidade a exige. As evidências recomendam humildade, pois há opções úteis em quase todos os estágios, com graus distintos de sustentação, e a revisão narrativa, por seu delineamento, oferece um mapa crítico, e não uma hierarquia definitiva de condutas.

REFERÊNCIAS

BAHJI, A.; VAZQUEZ, G. H.; ZARATE, C. A. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 278, p. 542-555, 2021. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.071.

CORREA, R. et al. Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? *Journal of Affective Disorders*, v. 127, n. 1-3, p. 10-18, 2010. DOI: 10.1016/j.jad.2010.06.036.

CROSSLEY, N. A.; BAUER, M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 68, n. 6, p. 935-940, 2007. DOI: 10.4088/jcp.v68n0617.

DALY, E. J. et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, v. 76, n. 9, p. 893-903, 2019. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189.

DIAS, I. K. S. et al. Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 71, n. 3, p. 247-252, 2022. DOI: 10.1590/0047-2085000000371.

ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration. *Summary of safety and effectiveness data (SSED): VNS Therapy System – depression*, PMA P970003/S050. Silver Spring: FDA, 2005. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P970003S050b.pdf. Acesso em: 29 jul. 2026.

FEDGCHIN, M. et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 22, n. 10, p. 616-630, 2019. DOI: 10.1093/ijnp/pyz039.

FEKADU, A. et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 70, n. 2, p. 177-184, 2009a. DOI: 10.4088/jcp.o8mo4309.

FEKADU, A. et al. The Maudsley staging method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 70, n. 7, p. 952-957, 2009b. DOI: 10.4088/jcp.08mo4728.

LAM, R. W. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 update on clinical guidelines for management of major depressive disorder in adults. *The Canadian Journal of Psychiatry*, v. 69, n. 9, p. 641-687, 2024. DOI: 10.1177/07067437241245384.

McALLISTER-WILLIAMS, R. H. et al. The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: an international consensus statement. *Journal of Affective Disorders*, v. 267, p. 264-282, 2020. DOI: 10.1016/j.jad.2020.02.023.

McINTYRE, R. S. et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*, v. 22, n. 3, p. 394-412, 2023. DOI: 10.1002/wps.21120.

MOHAMED, S. et al. Effect of antidepressant switching vs augmentation on remission among patients with major depressive disorder unresponsive to antidepressant treatment: the VAST-D randomized clinical trial. *JAMA*, v. 318, n. 2, p. 132-145, 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.8036.

POPOVA, V. et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, v. 176, n. 6, p. 428-438, 2019. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172.

REIF, A. et al. Esketamine nasal spray versus quetiapine for treatment-resistant depression. *The New England Journal of Medicine*, v. 389, n. 14, p. 1298-1309, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2304145.

RUSH, A. J. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry*, v. 163, n. 11, p. 1905-1917, 2006. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.

SFORZINI, L. et al. A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. *Molecular Psychiatry*, v. 27, n. 3, p. 1286-1299, 2022. DOI: 10.1038/s41380-021-01381-x.

UK ECT REVIEW GROUP. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, v. 361, n. 9360, p. 799-808, 2003. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12705-5.

YATHAM, L. N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, v. 20, n. 2, p. 97-170, 2018. DOI: 10.1111/bdi.12609.