

Os Novos Caminhos Para o Tratamento da Depressão Resistente

Autores: Celso Aurelio Emidio Lopes¹, Daniel Penteado Martins Dias²

Colaboradores: Ana Karen de Medeiros³ e Sabrina Sehn Hilgert⁴

^{1, 2, 3, 4}Centro Universitário Barão de Mauá

¹celso.emidio@hotmail.com, Medicina, ²danielpenteado@gmail.com

Resumo

O estudo da depressão se iniciou com Hipócrates no século IV a. C. Mais recentemente, foi classificada pelo DSM – 5 (do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), quando se introduziu o termo Depressão Resistente ao Tratamento (DRT). A DRT possui sintomas mais graves que o Transtorno Depressivo Maior (TDM) e, por essa razão, novos tipos de tratamentos foram testados, tais como a Psicoterapia, a Eletroconvulsoterapia, e a Cetamina.

Introdução

No decorrer da história humana sempre houve relatos de estados de tristeza incapacitantes, sendo a primeira descrição registrada na história feita por Hipócrates no século IV a.C., o qual denominou esse conjunto de sinais e sintomas como *melancolia*, sendo que esse termo significava uma intoxicação cerebral pela *bile negra*. De acordo com Rezende (2009) o termo *bile negra* foi criado a partir da observação de fluídos corporais enegrecidos, como a hematêmese, e, portanto, era associado às patologias, o que o autor acreditava ser a causa dos sintomas depressivos. Além disso, ao se progredir alguns séculos, esse estado patológico foi considerado um pecado durante o período da Idade Média, quando pouco se desenvolveu sobre a temática, e, a partir do Renascimento, foi atribuída uma visão humanística para essa patologia, deixando de lado o misticismo empregado pela Igreja. Portanto, foi a partir da volta do pensamento cético em que as comorbidades que afetam a mente humana começaram a ser mais compreendidas, mas somente em 1750 o termo *depressão* foi adicionado aos dicionários de linguagem culta, e a partir de meados do século XIX o conceito de depressão passou a se assemelhar ao que entendemos atualmente, assim como afirma Souza e Lacerda (2018). Dessa forma, é importante notar o quão vagaroso foi o entendimento e a elucidação sobre a depressão, visto que, até nos dias atuais, seu diagnóstico

ainda é um desafio para a medicina, pois a depressão pode ter várias apresentações clínicas, podendo se apresentar apenas como um sintoma ou como uma síndrome, havendo diversos sinais clínicos e acometimento de outros sistemas corporais além da mente, sendo denominada como Transtorno Depressivo Maior (TDM) pela publicação do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM 3) em 1987 e esse foi mantido até hoje (PARIS, 2014).

Desde 2013 a depressão passou a ser melhor caracterizada, sendo que hoje seu diagnóstico é feito à partir dos seguintes sinais clínicos: humor deprimido na maior parte do dia, acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades, perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta ou apresentar alteração do apetite, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada, capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, indecisão e pensamentos recorrentes de morte, entre outros sinais, tais características constam no DSM - 5 (2014). Os sintomas causam sofrimento clínico e/ou prejuízo nas interações sociais, profissionais ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. Finalmente, a literatura indica que os sinais supracitados devem estar presentes em grande parte do tempo, tais características são evidenciadas pelo DSM – 5. Entretanto, apesar das melhorias citadas, ainda está longe do ideal, visto que, de acordo com Lucena (2019) a maioria dos casos de depressão são diagnosticados na atenção primária e esses recebem encaminhamentos inoperantes.

Assim sendo, a incidência do transtorno depressivo cresce em ritmo acelerado em nosso corpo social, sendo que entre os anos de 2005 e 2015 houve um aumento de 18,2% de acordo com a Organização Mundial da Saúde (2017). Além disso, é esperado que essa patologia se torne a principal causa de piora da qualidade de vida até o ano de 2030 afirmado por Briley e Lépine (2011),

e, portanto, uma das causas que podem explicar esse aumento significativo é que, de acordo com Husain et al. (2019), não existe um tratamento completamente eficaz, sendo que apenas 1/3 dos pacientes apresentarão remissão dos sintomas após o primeiro teste com antidepressivos e essa taxa decresce a cada nova tentativa, sendo que essa melhora é caracterizada pela ausência dos dois sintomas principais (tristeza a maior parte do tempo e queda do interesse) por três semanas e não mais que dois dos outros sintomas especificados acima como é citado por Gaynes (2016). Portanto, são necessárias inúmeras tentativas de diferentes tipos de tratamento para que chegue a um adequado para o paciente, sendo que a maioria desses tende a falhar (AKIL et al., 2018).

Destarte, a partir das informações expostas é possível introduzir uma classificação do TDM, a qual é chamada de Transtorno Depressivo Resistente ao Tratamento que, segundo Pandarakalam (2018) há inúmeras maneiras de caracterizar esse transtorno, podendo ser o caso que não obteve sucesso após teste adequado com duas classes diferentes de antidepressivos com dosagem otimizada e tempo suficiente para o efeito ou após teste com vários antidepressivos de classes diferentes ou até mesmo após a tentativa de eletroconvulsoterapia. Portanto, é notório a necessidade de tratamentos mais eficazes para essa comorbidade e o presente artigo visa reunir e discutir os tratamentos atuais para a patologia em questão.

Objetivos:

Objetivo geral:

Realizar revisão da literatura científica buscando por métodos terapêuticos inovadores disponíveis para o tratamento da depressão resistente.

Objetivos específicos:

- I) Buscar na literatura os sintomas que caracterizam um quadro depressivo e quando esse torna-se resistente.
- II) Identificar e compilar os principais métodos para o tratamento da depressão resistente.
- III) Avaliar o prognóstico das vias terapêuticas sobre a qualidade de vida desses.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema nas plataformas *online* www.scielo.br, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov e scholar.google.com.br, reunindo e comparando os métodos terapêuticos encontrados e sua relevância sobre a patologia abordada e a qualidade de vida do enfermo. As palavras chaves utilizadas foram: depressão;

depressão; “depressão resistente”; “treatment-resistant depression”; antidepressivo; antidepressant; tratamentos alternativos; “alternative treatments”. Serão considerados para a revisão bibliográfica estudos publicados a partir dos anos 2000. Além disso, foram excluídos os estudos com publicação anterior a 2000 e trabalhos que não possuíam um embasamento prático sobre seus achados.

Resultados e Discussão

É importante ressaltar que, por ser uma patologia com maior destaque nos dias atuais e que pode ser consequência de outros transtornos, tais como o Transtorno Afetivo Bipolar tipo 2, a definição sobre como diagnosticá-la varia entre as sociedades de psiquiatria ao redor do mundo (AKIL et al., 2018).

De acordo com Ionescu, Rosenbaum e Alpert (2015) pacientes classificados com DRT nos Estados Unidos representam um terço dos pacientes com TDM, sendo que os primeiros são mais susceptíveis à comorbidades relacionadas a essa enfermidade, sendo fundamental um tratamento mais adequado. Entretanto, o erro em identificar esses pacientes leva a uma maior dificuldade na resolução, visto que é importante o profissional especializado analisar a adesão medicamentosa, a dose adequada dos antidepressivos e quando é possível associá-los a uma droga potencializadora, visando uma amplificação de seus efeitos antidepressivos, como antipsicóticos atípicos, estabilizadores de humor e hormônios tireoidianos. Além de todas essas variáveis, é fundamental a avaliação no ambiente psicossocial em que o paciente se encontra (GAYNES et al., 2020).

Modelos não farmacológicos

Terapia de Cognitivo Comportamental

No final da década de 60, os psicanalistas Aaron T. Beck e Albert Ellis começaram experimentos para investigar as possíveis causas da depressão e, nesse período, descobriu-se que os portadores dessa condição possuíam pensamentos e ideias negativas, sendo assim, propôs uma nova forma de tratamento, a qual foi nomeada Terapia Ocupacional e atualmente é conhecida como Terapia Cognitiva Comportamental (TCC), como é exposto por Cizil e Beluco (2019). Portanto, esse estilo de terapia tende a desvendar quais são os fatores que levam ao desenvolvimento de pensamentos e atitudes de cunho negativo e, através de uma atitude ativa do terapeuta e do paciente, fazer com o que esse último possua mais consciência sobre si mesmo e

consiga desvendar e condicionar seu pensamento (MORETTI; NETA, 2021).

Dessa forma, assim como afirma Clark e Beck (2010) a TCC é considerada como um tratamento suporte para a depressão por ajudar o paciente a mudar crenças, comportamentos e convicções, não excluindo a necessidade do uso de fármacos. Além disso, essa técnica afeta fatores que estão diretamente relacionados ao aumento de recidivas e piores do quadro, tal como a insônia que, além de ser um sintoma comum nesses pacientes, é um efeito colateral presente na terapia com inibidores de recaptção de serotonina. Além disso, essa privação do sono está relacionada diretamente a um pior prognóstico, assim sendo, o uso da Terapia Cognitivo Comportamental para Insônia (TCC-I) tem demonstrado excelentes resultados na evolução do quadro (CUNNINGHAM; SHAPIRO, 2018).

Além da modulação do sono citada acima, quando a terapia cognitiva comportamental é associado ao Treinamento de Atenção, descrito por Lai e Chang (2020) como um método de aumentar e sustentar a concentração em determinada situação, há uma melhora dos sintomas e das recaídas. Entretanto, esse método é demorado e exige muito do paciente, ainda não sendo muito bem aceito pela psiquiatria (PAPAGEORGIU; WELLS, 2000).

Devido a pandemia do SARS-CoV-2a técnica tradicional de realizar esse método se viu na necessidade de adaptação, já que a realização presencial não podia ser feita e, para sanar essa problemática, os profissionais da área passaram a utilizar em grande escala o atendimento online Viana (2020). Assim sendo, tanto o meio presencial quanto o online são benéficos para o paciente, trazendo uma melhora nos indicadores de saúde e na qualidade de vida do enfermo, comprovando a eficácia da TCC no tratamento da depressão (LÓPEZ-LÓPEZ et al., 2019).

Eletroconvulsoterapia (ECT)

A eletroconvulsoterapia, popularmente conhecida como terapia de choque foi introduzida em 1933 por Meduna, o qual afirmava que uma doença psiquiátrica poderia ter seu curso alterado por uma causa orgânica, sendo essa contestada posteriormente, mas ainda reafirmado seus resultados no tratamento de diversos transtornos psiquiátricos. Já na década de 70, esse modelo de tratamento foi erroneamente utilizado de forma punitiva, o que gerou um grande medo e preconceito, que persistem até hoje, atrasando uma utilização mais ampla (SILVA; CALDAS, 2008).

Esse tipo de tratamento consiste na aplicação de correntes elétricas no cérebro do paciente no

intuito de causar uma convulsão generalizada e, dessa forma, estimular áreas encefálicas, tais como o hipocampo, o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal diminuindo o nível de hormônios estressores, no sistema límbico, no dopaminérgico, sendo de suma importância ressaltar que esses pacientes estão sedados durante todo o processo (SALIK; MARWAHA, 2022).

A principal indicação para esse tipo de tratamento é a DRT, mas também pode ser utilizada para outras doenças psiquiátricas como a esquizofrenia, psicose e em situações mais graves com riscos de catatonia e suicídio, de acordo com Antunes et al. (2009). Portanto, a ECT é o principal tratamento biológico para a depressão, possuindo resultados mais rápidos do que quando comparada ao tratamento medicamentoso e, por essa e muitas outras evidências terapêuticas, o Sistema Único de Saúde (SUS) estabeleceu por meio da nota técnica 11/2019 as diretrizes e o acesso dessa terapia para a população brasileira (ASSIS et al., 2020).

Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

A estimulação transcraniana foi introduzida em 1985 e consiste na indução de uma corrente elétrica pelo córtex do paciente através de uma bobina que dispara correntes elétricas para atingir determinada área, sendo de suma importância a tensão aplicada e o local em que é posicionado. Além disso, essa técnica pode ter diversas funções a depender do propósito do profissional que a aplica, podendo ser usada para mapeamento neurológico e tratamento de diversas comorbidades psíquicas, como a DRT (CONFORTO et al., 2003).

Dessa forma, quando focado no tratamento de transtornos depressivos, principalmente na DRT, a bobina do aparelho é posicionada de forma a atingir o córtex frontal dorsolateral em uma frequência de 20 Hz (frequência excitatória) (MATSUDA et al., 2019).

Esse modelo terapêutico pode ser utilizado tanto simultaneamente com o tratamento farmacológico, principalmente os antidepressivos no intuito de aumentar sua potência e resultados quanto em monoterapia, especialmente em casos de refratariedade ao tratamento. Não obstante, essa técnica tem se demonstrado como uma promissora terapêutica para o tratamento da depressão, já que é de fácil transporte, possui efeitos colaterais gerenciáveis e há ótimos resultados na amenização dos sintomas (ARAÚJO et al., 2011; BERLIM; DIAS NETO; TURECKI, 2009).

Estimulação do Nervo Vago

Assim como documentado por Carreno e Frazer (2017) esse modelo terapêutico surgiu no final dos anos 90 para tratar a epilepsia e em 2005 o FDA (Food and Drugs Administration) nos Estados Unidos aprovou sua utilização para o tratamento da DRT. A estimulação do nervo vago é um procedimento que consiste na instalação de eletrodos bipolares no nervo vago, preferencialmente no lado esquerdo por afetar menos a frequência cardíaca. É sabido que 80% das fibras que compõe esse nervo são aferentes e atingem diretamente o mesencéfalo e, a hipótese mais aceita pela sua relevância nos sintomas de humor é que as fibras monoaminérgicas se projetem em regiões corticais e subcorticais reguladoras do temperamento (SENOVA et al., 2019).

Sendo assim, essa estimulação é uma opção para aqueles pacientes que têm indicação para a eletroconvulsoterapia, mas a recusaram por algum motivo. Além disso, é importante ressaltar que não é um bom tratamento para fases agudas da doença, tendo um efeito mais tardio em decorrência da elevação gradual da frequência que o nervo é estimulado, com importantes remissões dos sintomas depressivos e diminuição nas ideias suicidas (CUSIN; DOUGHERTY, 2012).

Estimulação Profunda do Cérebro

A Estimulação Profunda do Cérebro consiste em uma técnica na qual um eletrodo é implantado em uma zona estratégica do cérebro, podendo ser desde o núcleo accumbens até a cápsula ventral, assim como muitas outras regiões relacionadas à modulação do temperamento (DROBISZ; DAMBORSKÁ, 2019).

Esse tratamento foi criado para tratar tremores involuntários presentes em outras doenças, como o Alzheimer, e, posteriormente, foi descoberto seu efeito modulador sobre a psique. Entretanto, apesar de estudos randomizados apontarem uma melhora nos sintomas depressivos em pacientes com DRT, os mecanismos exatos deste efeito ainda são desconhecidos, sendo necessárias mais pesquisas sobre o assunto (DANDEKAR et al., 2018).

Modelos farmacológicos

Uso de cetamina e seus derivados para redução dos sintomas depressivos

A cetamina é um agente anestésico descoberto em 1956, de acordo MION (2017), e foi usada inicialmente em cirurgias pediátricas, veterinárias e, atualmente, em quase todos os tipos de procedimentos cirúrgicos, já que essa promove uma anestesia dissociativa. O paciente permanece consciente, mas é incapaz de responder a

estímulos sensoriais. Isso é causado pelo fato de que essa substância atua, principalmente, como um antagonista do receptor glutaminérgico N – metil – D – aspartato (NMDA), o qual estimula a liberação de glutamato (neurotransmissor excitatório), impedindo o influxo de cálcio e, como consequência, a realização de sinapses neuronais, tendo importantes efeitos sobre a depressão (ZACCARELLI-MAGALHÃES et al., 2018).

Em setembro de 2019 começou a se usar a escetamina, composto derivado da cetamina com ação mais específica sobre os receptores NMDA, como um medicamento para tratar sintomas depressivos e, desde então, essa vem ganhando cada vez mais espaço no cenário atual, como foi evidenciado pela matéria da revista Fapesp (2019). Assim como afirma Bozymski et al., (2020), o uso dessa substância como spray nasal, associada à antidepressivos de primeira linha, tem sido considerado um importante tratamento para a DRT, visto que essa associação reduz ideias suicidas, sintomas depressivos, ansiolíticos e possui poucos efeitos colaterais, tais como náuseas e vômitos. Dessa forma, devido à sua eficácia comprovada esse medicamento foi aprovado para uso regular em solo brasileiro de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em novembro de 2020 (FEDGCHIN et al., 2019; FU et al., 2020; ZACCARELLI-MAGALHÃES et al., 2018).

Psilocibina

A Psilocibina (orthophosphoryl-4-hydroxy-n-dimethyltryptamine) é uma substância produzida por cogumelos psilocibinos e tem efeitos alucinógenos, os quais foram muito utilizados de forma recreativa desde sua descoberta, importante fato que explica os preconceitos que essa substância enfrenta atualmente para seu maior uso medicinal (PATRA, 2016).

De acordo com Carhart-Harris et al., (2016) além dos efeitos psicodélicos causados pelo consumo da psilocibina, foi descoberto que seu uso pode ser importante na atenuação dos sintomas da depressão resistente ao tratamento principalmente por ser um agonista serotoninérgico não seletivo. Além disso, foi observado através de meta-análise realizada por Carhart-Harris et al., (2017) que após uma semana de uso houve uma redução do fluxo sanguíneo na amígdala, correlacionando diretamente com a melhora dos sintomas depressivos, e após cinco semanas outras áreas cerebrais também tiveram um fluxo sanguíneo diminuído, contribuindo para o tratamento. Portanto, foi observado que a maioria dos pacientes que se enquadraram no estudo tiveram uma remissão importante da sintomatologia. Já Goldberg et al., (2020) reafirma os benefícios do

tratamento com a Psilocibina, quando associados com psicoterapia, para depressão e ansiedade através de sua meta-análise, mas é importante ressaltar que também há uma crítica a falta de pesquisas com grupos populacionais maiores, evidenciando a necessidade de uma maior investigação sobre.

Conclusão

Apesar da depressão não ser uma patologia atual, houve inúmeros progressos com relação ao seu entendimento como doença, indo desde os mecanismos fisiopatológicos até seu tratamento. Dessa forma, é importante que a classificação dos diversos tipos também seja constantemente atualizada, necessitando de uma nova abordagem com base na literatura científica disponível, impactando diretamente no tratamento e garantindo terapias mais individualizadas para cada tipo de depressão.

Portanto, como é possível se observar por meio da leitura científica, a depressão é uma doença prevalente na população mundial, sendo previsto que se torne a principal causa da piora da qualidade de vida até o ano de 2030. Além disso, ao se referir aos tratamentos disponíveis especificamente para a DRT, é possível analisar que nenhum possui uma eficácia absoluta. Entretanto, é inegável que as terapias atualmente disponíveis vêm melhorando o prognóstico.

Referências

AKIL, H. et al. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach.

Neuroscience and Biobehavioral Reviews, v. 84, p. 272–288, jan. 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ANTUNES, P. B. et al. Eletroconvulsoterapia na depressão maior: aspectos atuais. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 31, p. S26–S33, maio 2009.

Aposta contra a depressão persistente.

Disponível em:

<<https://revistapesquisa.fapesp.br/aposta-contra-a-depressao-persistente/>>. Acesso em: 22 mar. 2022.

ARAÚJO, H. A. et al. Estimulação magnética transcraniana e aplicabilidade clínica: perspectivas na conduta terapêutica neuropsiquiátrica. **Revista de Medicina**, v. 90, n. 1, p. 3–14, 1 mar. 2011.

ASSIS, T. S. M. DE et al. Eletroconvulsoterapia para o tratamento da depressão refratária à medicação: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 24, n. 1, 22 maio 2020.

BERLIM, M. T.; DIAS NETO, V.; TURECKI, G. Estimulação transcraniana por corrente direta: uma alternativa promissora para o tratamento da depressão maior? **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 31, p. S34–S38, maio 2009.

BOZYMSKI, K. M. et al. Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 54, n. 6, p. 567–576, jun. 2020.

BRILEY, M.; LÉPINE. The increasing burden of depression. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, p. 3, maio 2011.

CARHART-HARRIS, R. L. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 7, p. 619–627, jul. 2016.

CARHART-HARRIS, R. L. et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. **Scientific Reports**, v. 7, p. 13187, 13 out. 2017.

CARRENO, F. R.; FRAZER, A. Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression. **Neurotherapeutics**, v. 14, n. 3, p. 716–727, jul. 2017.

CLARK, D. A.; BECK, A. T. Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: convergence with neurobiological findings. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 14, n. 9, p. 418–424, set. 2010.

CONFORTO, A. B. et al. Estimulação magnética transcraniana. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, p. 146–152, mar. 2003.

CUNNINGHAM, J. E. A.; SHAPIRO, C. M. Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia (CBT-I) to treat depression: A systematic review. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 106, p. 1–12, mar. 2018.

CUSIN, C.; DOUGHERTY, D. D. Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS, DBS. **Biology of Mood & Anxiety Disorders**, v. 2, p. 14, 17 ago. 2012.

DANDEKAR, M. P. et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and

translational implications. **Molecular Psychiatry**, v. 23, n. 5, p. 1094–1112, maio 2018.

DROBISZ, D.; DAMBORSKÁ, A. Deep brain stimulation targets for treating depression. **Behavioural Brain Research**, v. 359, p. 266–273, fev. 2019.

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). **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 10, p. 616–630, 1 out. 2019.

GAYNES, B. Assessing the risk factors for difficult-to-treat depression and treatment-resistant depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 77 Suppl 1, p. 4–8, fev. 2016.

GAYNES, B. N. et al. Defining treatment-resistant depression. **Depression and Anxiety**, v. 37, n. 2, p. 134–145, fev. 2020.

GOLDBERG, S. B. et al. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. **Psychiatry Research**, v. 284, p. 112749, fev. 2020.

HUSAIN, M. I. et al. Efficacy and acceptability of adjunctive psychological and pharmacological interventions for treatment-resistant depression: protocol for a systematic review and network meta-analysis. **BMJ open**, v. 9, n. 5, p. e028538, 14 maio 2019.

IONESCU, D. F.; ROSENBAUM, J. F.; ALPERT, J. E. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 2, p. 111–126, jun. 2015.

LAI, Y.-J.; CHANG, K.-M. Improvement of Attention in Elementary School Students through Fixation Focus Training Activity. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 13, p. E4780, 3 jul. 2020.

LÓPEZ-LÓPEZ, J. A. et al. The process and delivery of CBT for depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. **Psychological Medicine**, v. 49, n. 12, p. 1937–1947, set. 2019.

LUCENA, C. Y. F. Depressão compreendida como distúrbio e doença do século. p. 35, 2019.

MATSUDA, R. H. et al. Estimulação magnética transcraniana: uma breve revisão dos princípios e

aplicações. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 13, n. 1, p. 49, 1 set. 2019.

Organização Mundial da Saúde: mais de 300 milhões de pessoas sofrem de depressão no mundo. Disponível em: <<https://news.un.org/pt/story/2017/02/1578281-oms-mais-de-300-milhoes-de-pessoas-sofrem-de-depressao-no-mundo>>. Acesso em: 8 maio. 2022.

MION, G. History of anaesthesia: The ketamine story – past, present and future. **European Journal of Anaesthesiology | EJA**, v. 34, n. 9, p. 571–575, set. 2017.

PANDARAKALAM, J. P. Challenges of Treatment-resistant Depression. **Psychiatria Danubina**, v. 30, n. 3, p. 273–284, set. 2018.

PAPAGEORGIU, C.; WELLS, A. Treatment of recurrent major depression with Attention Training. **Cognitive and Behavioral Practice**, v. 7, n. 4, p. 407–413, 1 set. 2000.

PARIS, J. The Mistreatment of Major Depressive Disorder. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 59, n. 3, p. 148–151, 1 mar. 2014.

PATRA, S. Return of the psychedelics: Psilocybin for treatment resistant depression. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 24, p. 51–52, dez. 2016.

SALIK, I.; MARWAHA, R. Electroconvulsive Therapy. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

SENOVA, S. et al. Stimulation du nerf vague dans le traitement de la dépression. **La Presse Médicale**, v. 48, n. 12, p. 1507–1519, dez. 2019.

SILVA, M. L. B. E; CALDAS, M. T. Revisitando a técnica de eletroconvulsoterapia no contexto da reforma psiquiátrica brasileira. **Psicologia: ciência e profissão**, v. 28, n. 2, p. 344–361, jun. 2008.

SOUZA, T. R. DE; LACERDA, A. L. T. DE. Depressão ao longo da história. Em: **Depressão teoria e clínica**. 2. ed. [s.l.] Artmed, 2018. p. 12.

VIANA, D. M. Atendimento psicológico online no contexto da pandemia de covid-19: online psychological care in the context of covid's pandemic 19. **Cadernos ESP - Revista Científica da Escola de Saúde Pública do Ceará**, v. 14, n. 1, p. 74–79, 22 jul. 2020.

ZACCARELLI-MAGALHÃES, J. et al. Novas tendências do uso da cetamina nos transtornos de depressão: implicações no desenvolvimento da progênie. **Cadernos de Pós-Graduação em**

Distúrbios do Desenvolvimento, v. 18, n. 1, p.
31–46, jun. 2018.