Gravidade da depressão, resposta ao tratamento e PRO (incapacidade e QoL) em pacientes com DRT em um ano de acompanhamento com tratamento padrão: análise do subgrupo brasileiro do estudo observacional multinacional TRAL

Depression severity, treatment response and PRO (disability and QoL) in TRD patients over a 1-year follow-up with standard of care: Analysis of the Brazilian subset of the multicenter, observational TRAL study

Marco Antonio Caldieraro^{1,2}, Chei Tung Teng³, Acioly L. T. Lacerda^{4,5,6}, Lucas C. Quarantini^{7,8}, Hamilton Grabowsky⁹, Gabriela Kanevsky¹⁰, Sergio Perocco¹¹

DOI: 10.21115/JBES.v15.n1.p39-51

Palavras-chave:

transtorno depressivo maior, depressão resistente ao tratamento, estudo multicêntrico, estudo observacional, resultados clínicos, PRO

RESUMO

Objetivo: A depressão resistente ao tratamento (DRT) é uma preocupação primária no Brasil devido à sua natureza onerosa e complexa, enquanto o diagnóstico e o tratamento geralmente são desafiadores. O presente manuscrito apresenta os resultados clínicos de um ano de acompanhamento em pacientes com DRT em tratamento padrão (SOC) no subgrupo brasileiro do estudo de Depressão Resistente ao Tratamento na América Latina (TRAL). **Métodos:** Essa fase longitudinal do estudo TRAL tinha como meta caracterizar alterações nos resultados clínicos e outras variáveis de interesse (p. ex., qualidade de vida, incapacidade) em um ano de acompanhamento em pacientes com DRT

Recebido em: 06/12/2022. **Aprovado para publicação em:** 10/04/2023

1. Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

2. Serviço de Psiquiatria no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

3. Departamento de Psiquiatria, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

4. Programa de Transtornos Afetivos (PRODAF), Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

5. Laboratório de Neurociência Integrativa (LiNC), Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

6. BR Trials – Pesquisa Clínica, São Paulo, SP, Brasil.

7. Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Serviço de Psiquiatria, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

8. Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde e Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

9. Diretor na Trial Tech Tecnologia em Pesquisas com Medicamentos Ltda, Curitiba, PR, Brasil.

10. Janssen-Cilag Farmacêutica (Argentina), Buenos Aires, Argentina.

11. No momento em que o artigo foi escrito, Sergio Perocco era um colaborador da Janssen Cilag Farmacêutica Ltda.

Financiamento: O estudo TRAL (Depressão Resistente ao Tratamento na América Latina) foi financiado pela Janssen LatAm, uma filial da Janssen, Inc. A CTI forneceu o texto médico e suporte editorial financiados pela Janssen LatAm, uma filial da Janssen, Inc. Os autores receberam honorários como investigadores no estudo TRAL.

Conflito de interesses: 1. M.A.C.: recebeu subsídios para pesquisa da Janssen Cilag Farmacêutica. 2. C.T.T.: consultou ou atuou em um conselho consultivo em nome da Janssen Cilag Farmacêutica, Lundbeck do Brasil, Servier do Brasil, Abbott Laboratórios do Brasil, Medley Farmacêutica, Takeda Distribuidora, SEM e Torrent do Brasil, e recebeu subsídios ou suporte para pesquisa da Abbott Laboratórios do Brasil, Libbs Farmacêutica, Lundbeck do Brasil, Medley Farmacêutica, Ache Laboratórios Farmacêuticos, Torrent do Brasil, Biolab Sanus Farmacêutica, Laboratórios Pfizer, Servier do Brasil, Apsen Farmacêutica e EMS. 3. A.L.T.L.: recebeu honorários de consultoria da Janssen Pharmaceutical, Daiichi Sankyo Brasil, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos, Pfizer, Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica, Libbs Farmacêutica, FQM Farma e Sanofi-Aventis durante os últimos 24 meses e recebeu honorários de pesquisa da Janssen Pharmaceutical, Eli Lilly, H. Lundbeck A/S, Servier Laboratories, Hoffman-La Roche, FQM Farma e Forum Pharmaceuticals. 4. L.C.Q.: recebeu honorários de consultoria da Abbot, Allergan, Apsen, Janssen e Lundbeck, e honorários de pesquisa da Janssen Pharmaceutical. 5. H.G.: nenhum conflito de interesse. 6. G.K.: atualmente é colaboradora da Janssen-Cilag Farmacêutica S.A. 7. S.P.: no momento em que o artigo foi escrito, Sergio Perocco era um colaborador da Janssen Cilag Farmacêutica Ltda.

Autor correspondente: Gabriela Kanevsky, Mendoza B. 1.259 Bs As Argentina. Telefone: + 5491155826875. E-mail: gkanevsk@its.jnj.com

em 10 centros no Brasil. Os pacientes incluídos tinham diagnóstico clínico de DRT com base nos critérios DSM-5 e confirmado por MINI. A Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) era usada para avaliar a gravidade da doença e os resultados clínicos. Outras escalas de depressão e instrumentos classificados pelo paciente eram usadas para medir resultados correlacionados. **Resultados:** Cento e cinquenta e oito pacientes com DRT, na maioria mulheres (84,4%) com idade média de 48,55 anos, foram incluídos na análise. Apenas 31,4% dos pacientes apresentaram uma resposta clinicamente significativa, 10,3% tiveram recidiva e 26,7% alcançaram remissão, conforme medido pela MADRS no final do estudo (EOS). Aproximadamente 55% dos pacientes apresentavam depressão grave/moderadamente grave no EOS. Problemas de mobilidade, cuidados pessoais, problemas nas atividades usuais e dor e desconforto foram relatados pela maioria dos pacientes no EOS, assim como comprometimento marcado/extremo das atividades no trabalho/escola e da vida social/das atividades de lazer no EOS. **Conclusões:** Os resultados clínicos alcançados atualmente ainda são notavelmente insatisfatórios para DRT. Portanto, o envolvimento de todas as partes interessadas é essencial para implementar protocolos de tratamento mais eficazes no Brasil.

Keywords:

major depressive disorder, treatment-resistant depression, multicenter study, observational study, clinical outcomes, PRO

ABSTRACT

Objective: Treatment-resistant depression (TRD) is a primary concern in Brazil due to its burdensome and complex nature, while diagnosis and treatment is often challenging. The current manuscript presents the clinical outcomes in a one-year follow-up of TRD patients under Standard-of-care (SOC) in the Brazilian subset of the Treatment-Resistant Depression in America Latina (TRAL) study. **Methods:** This longitudinal phase of TRAL aimed to characterize changes in the clinical outcomes and other variables of interest (e.g. quality of life, disability) in a one-year follow-up of TRD patients in 10 centers in Brazil. Included patients were clinically diagnosed with TRD based on DSM-5 criteria and confirmed by MINI. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) was used to assess disease severity and clinical outcomes. Other depression scales and patient rated instruments were used to measure correlated outcomes. **Results:** One hundred fifty-eight TRD patients, mostly female (84.4%), averaging 48.55 years, were included in the analysis. Only 31.4% of the patients showed a clinically significant response, 10.3% had a relapse and 26.7% achieved remission, as measured through MADRS at end-of-study (EOS). Almost 55% of the patients showed moderately severe/severe depression at EOS. Mobility issues, self-care, problems with usual activities and pain and discomfort were reported by the majority of the patients at EOS, as well as marked/extreme disruption of school/work and social life/leisure activities at EOS. **Conclusions:** Currently achieved clinical outcomes are still remarkably unsatisfactory for TRD. Therefore, the involvement of all relevant stakeholders is essential to implement more effective treatment protocols in Brazil.

Introdução

A depressão resistente ao tratamento (DRT) é um transtorno da saúde mental dentro do espectro dos transtornos depressivos que ocorre em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) (De Carlo *et al.*, 2016). Embora a prevalência mundial da DRT não esteja clara, as estimativas sugerem que aproximadamente 20%-30% dos pacientes com TDM desenvolvem essa condição, visto que apenas 40%-70% dos pacientes com TDM respondem à farmacoterapia ou a outra combinação de abordagens terapêuticas (Dibbernardo *et al.*, 2018; Jaffe *et al.*, 2019). Considerando que o TDM possui uma prevalência estimada de 6% (Malhi & Mann, 2018), pode-se considerar que aproximadamente 2% da população mundial desenvolve DRT durante esse transtorno mental recorrente, fazendo dele a doença mais debilitante, com consequências graves na maioria das dimensões sociais (Kennedy, 2008). Na América Latina (LatAm), estimou-se que a prevalência, no contexto dos departamentos de emergência, esteja na faixa de 23%-35% (Castilla-Puentes *et al.*, 2008). No Brasil, estimou-se que a prevalência da depressão por

toda a vida seja de aproximadamente 18,4% (Kessler & Bromet, 2013), e na Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2013, observou-se que a prevalência da depressão era de aproximadamente 9,4% (Barros *et al.*, 2017), com o TDM representando 3,4%. O TRAL (Depressão Resistente ao Tratamento na América Latina), um estudo multinacional, observacional e de mundo real cuja principal meta era estimar a prevalência da DRT em pacientes com TDM rotineiramente acompanhados em ambientes de cuidados médicos públicos e privados, apresentou a prevalência atualizada da DRT, que foi estimada como sendo de aproximadamente 30% (em toda a região, com base nos resultados da Argentina, do Brasil, da Colômbia e do México).

Independentemente das estimativas, o ônus do transtorno depressivo na LatAm e no Brasil é muito alto. O TDM está associado a um ônus substancial (Crown *et al.*, 2002; Johnston *et al.*, 2019; Lepine *et al.*, 2012) que aumenta significativamente no caso da DRT (Chow *et al.*, 2019; Lepine *et al.*, 2012; Mrazek *et al.*, 2014). O ônus da DRT coloca um peso significativo nos recursos de saúde, mas seu impacto vai muito além dessa dimensão, aumentando significativamente a

incapacidade e diminuindo a qualidade de vida (QoL), a produtividade no trabalho e outros aspectos das funções humanísticas e psicossociais diárias. O elevado ônus da DRT representa uma necessidade não atendida e é mais evidente nas áreas humanística e econômica (Amos *et al.*, 2018; Crown *et al.*, 2002; Jaffe *et al.*, 2019). Em relação à QoL, pesquisas anteriores (Dibbernardo *et al.*, 2018; Jaffe *et al.*, 2019) destacaram o impacto nas atividades diárias, o que é retratado melhor nos resultados obtidos de instrumentos autorrelatados (na QoL).

Outro problema e um tópico atual na pesquisa da DRT é a falta de uma definição consensual para esse transtorno (Conway *et al.*, 2017). Isso frequentemente leva a uma disparidade significativa dos valores na caracterização epidemiológica da DRT de uma região para outra, motivada por diferentes ferramentas de diagnóstico e avaliação. No entanto, a DRT frequentemente é definida como uma falha em responder a dois ou mais antidepressivos em doses terapêuticas, ao longo de um período de tempo apropriado, dentro do episódio depressivo atual (Conway *et al.*, 2017). A falta de um diagnóstico oportuno aumenta o problema, visto que uma definição-padrão otimizaria o processo.

No entanto, a questão mais urgente se refere ao tratamento-padrão (SOC) e à disponibilidade de opções terapêuticas. Conforme mencionado anteriormente, o SOC disponível, independentemente do protocolo de tratamento adotado (American Psychiatric Association, 2010; Bauer *et al.*, 2013; Cleare *et al.*, 2015; Kennedy *et al.*, 2016; National Institute of Care and Health Excellence, 2009; Tamayo *et al.*, 2011), não atende às expectativas relacionadas aos resultados clínicos e PRO (ou seja, QoL, incapacidade). O uso concomitante de uma gama diversa de soluções terapêuticas, de antidepressivos a antipsicóticos, psicoterapia e até mesmo estimulação do nervo vago (VNS) (O'Reardon *et al.*, 2006), não resolve completamente essa necessidade não atendida (Bergfeld *et al.*, 2019; Giacobbe *et al.*, 2020; Jaffe *et al.*, 2019; Johnston *et al.*, 2019; Lex *et al.*, 2021, 2019). Além disso, a falta de resposta é uma preocupação em particular, visto que suicídio é um resultado comum da DRT, fazendo dela uma condição de risco à vida. Em comparação com pacientes com TDM, a probabilidade de suicídio é muito maior em pacientes com DRT, o que aumenta a complexidade dessa condição (Döme *et al.*, 2021).

O presente manuscrito retrata os resultados obtidos na fase 2 de um ano de acompanhamento em pacientes com DRT no SOC, no subgrupo brasileiro do estudo TRAL, para caracterizar os resultados clínicos (gravidade da depressão, resposta clínica, remissão e recidiva) e PROs (QoL, incapacidade).

Materiais e métodos

População e desenho do estudo

O TRAL foi um estudo multicêntrico, multinacional e observacional conduzido em um ambiente de mundo real (de

outubro de 2017 a dezembro de 2018) que incluiu centros psiquiátricos regionais da Argentina, do Brasil, da Colômbia e do México. O estudo TRAL foi projetado com duas fases distintas: a fase 1 (transversal), que focou na epidemiologia da DRT em uma amostra de pacientes com TDM e uma caracterização da doença no período basal do estudo, e um componente longitudinal de fase 2 do estudo. Uma descrição completa da metodologia do estudo TRAL (ou seja, a fase 1 do estudo) pode ser encontrada em publicações anteriores do projeto (Corral *et al.*, 2022; Soares *et al.*, 2021). A fase 2 focou em um ano de acompanhamento em pacientes com DRT no SOC, avaliando resultados clínicos e de segurança (ou seja, com base em depressão clínica e ideação suicida) e alterações nas diversas dimensões avaliadas com PRO (por ex., QoL, incapacidade). A análise aqui relatada se refere à análise longitudinal de resultados clínicos e PRO após um ano de acompanhamento em pacientes com DRT no SOC em uma subamostra brasileira, correspondendo a 10 centros (um centro privado e nove centros públicos) e na caracterização regional de todo o país (para uma lista completa de centros, consulte a publicação anterior) (Corral *et al.*, 2022).

Pacientes com diagnóstico clínico de DRT com base nos critérios do DSM-5 (*Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição*) e confirmado por MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*), e de acordo com a definição de DRT do estudo, foram incluídos na fase 2 do estudo.

Dados e avaliações

Todos os instrumentos de avaliação foram desenvolvidos usando instrumentos validados para respostas clínicas e PROs. O diagnóstico de DRT foi estabelecido com base nos seguintes critérios: os pacientes precisavam ser acompanhados adequadamente e tratados com ≥ 2 antidepressivos no episódio atual, com ausência de resposta ao tratamento com base na Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) (Conway *et al.*, 2017). A MADRS (Montgomery & Asberg, 1979) é uma escala de nove itens usada em estudos e na prática clínica de rotina que apresenta boa diferenciação entre respondedores e não respondedores a antidepressivos, principalmente para avaliar a resposta ao SOC ao longo de um ano (Corral *et al.*, 2022).

O Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9) também foi incluído para avaliar a gravidade da depressão (Kroenke *et al.*, 2001; Spitzer *et al.*, 1999). Esse é um questionário de 10 itens que caracteriza a gravidade dos sintomas em uma escala de 4 pontos (0 – Nem um pouco, 1 – Vários dias, 2 – Mais da metade dos dias, 3 – Quase todos os dias) em relação a um período de tempo predefinido, normalmente as duas semanas anteriores. O PHQ-9 pode ser pontuado como “Nenhum” (pontuação entre 0 e 4), “Leve” (pontuação entre 5 e 9), “Moderado” (pontuação entre 10 e 14), “Moderadamente grave” (pontuação entre 15 e 19) e “Grave” (pontuação entre 20 e 27).

A Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS) é um questionário de três itens, correspondendo a três escalas, com o objetivo de avaliar o nível de incapacidade funcional de uma condição específica (Sheehan & Sheehan, 2008). Cada escala do questionário SDS foi registrada de acordo com os seguintes cortes: “Nem um pouco” – pontuação igual a 0; “Levemente” – pontuação entre 1 e 3; “Moderadamente” – pontuação entre 4 e 6; “Marcadamente” – pontuação entre 7 e 9; “Extremamente” – pontuação igual a 10. A pontuação do SDS total foi obtida ao somar as três escalas/itens que variam entre 0 (não comprometido) e 30 (altamente comprometido). Um paciente com pontuação de 5 ou mais em qualquer uma das escalas deve ser monitorado de perto, visto que isso implica um comprometimento funcional significativo.

A QoL foi avaliada com o questionário EQ-5D-5L (Herdman *et al.*, 2011). Esse é um questionário de cinco dimensões que realiza um autorrelato sobre Mobilidade, Cuidados Pessoais, Atividades Usuais, Dor/Desconforto, Ansiedade/Depressão, e uma escala analógica visual de 100 pontos para avaliação global. A pontuação também foi convertida na pontuação do EQ-5D-3L usando respostas nos valores-índice do EQ-5D-5L com base no conjunto de valores dos EUA (van Hout *et al.*, 2012).

As características sociodemográficas (idade, sexo, estado civil e anos de educação) e clínicas no período basal foram coletadas (idade, duração da depressão e comorbidades) e avaliadas por um médico, enquanto as características clínicas foram coletadas novamente no final do estudo.

O consentimento livre e esclarecido por escrito foi obtido de todos os participantes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local.

Análise estatística

O estudo no Brasil é um subgrupo de um estudo multinacional maior conduzido em quatro países na LatAm. Ao todo, 396 pacientes brasileiros com TDM foram incluídos no conjunto de dados de análise para a fase 1, dos quais 158 foram incluídos na fase 2, de acordo com os critérios do estudo – diagnóstico de DRT e acompanhamento. Embora a amostra seja do Brasil, o estudo foi projetado para representar a região (LatAm). Isso sugere que a amostra não necessariamente representa o Brasil, e inferências devem ser feitas com cuidado. As variáveis quantitativas foram resumidas como média, mediana, desvio-padrão, mínimo e máximo, e as variáveis qualitativas foram resumidas como frequência absoluta e porcentagens. Comparações longitudinais em resultados clínicos foram feitas com uma Equações de Estimativas Generalizadas e um intervalo de confiança de 95%. Nenhuma correção de testes múltiplos foi feita devido à natureza da análise.

Não houve imputação de dados ausentes. A significância estatística foi estabelecida em 5%. A análise estatística foi feita usando o *software SAS*® (versão 9.4, SAS Institute Inc, Cary).

Resultados

Distribuição de pacientes e características sociodemográficas em um ano de acompanhamento com SOC no subgrupo brasileiro

Ao todo, 162 pacientes do Brasil foram incluídos no conjunto de dados de análise para a fase 1, dos quais 158 também foram incluídos na fase 2 com diagnóstico clínico de DRT (Tabela 1). Aproximadamente 60% desses pacientes completaram o protocolo de estudo conforme planejado, e a maioria dos que não completaram ($n = 66$, 41,8%) eram principalmente casos de perda do acompanhamento ($n = 34$, 51,5%), com outras razões não especificadas e consentimento retirado pelo participante representando outras razões menos predominantes para não acompanhamento.

A idade média era de 48,55 anos, com mulheres representando a maioria dos pacientes (84,4%), 35,8% eram casados ou estavam em união estável e 34% eram solteiros, enquanto 40,4% tinham pelo menos 13 anos de educação formal (Tabela 1).

Resultados clínicos da depressão e gravidade da depressão em pacientes com DRT em um ano de acompanhamento com SOC no subgrupo brasileiro

Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) em pacientes com DRT em um ano de acompanhamento com SOC no subgrupo brasileiro

A pontuação MADRS média na visita 1 foi de 29,94 (faixa: 13 a 50) – Tabela 2. A pontuação MADRS total variou significativamente ao longo do tempo ($p < 0,0001$), com uma variação mensal média de 0,599 ponto ($B = -0,599$).

Aproximadamente 27% da amostra tinha depressão grave na visita 1, enquanto no final do estudo 18,1% dos pacientes ainda apresentavam valores consistentes com depressão grave, ao passo que a depressão moderada representava cerca de 37% dos pacientes. Vale ressaltar que, na visita de final do estudo, 86,7% dos pacientes ainda apresentavam algum grau de sintomas de depressão.

Menos de um terço (31,4%) dos pacientes apresentaram uma resposta clinicamente significativa (redução $\geq 50\%$ na pontuação MADRS total) na visita de final do estudo. Em relação à recidiva diagnosticada clinicamente, 10,3% da amostra de DRT apresentava valores na MADRS consistentes com esse resultado na visita de final do estudo após um ano de SOC, enquanto a remissão foi alcançada por menos de 27% dos pacientes (Tabela 2).

Questionário sobre a Saúde do Paciente (PHQ-9) em pacientes com DRT em um ano de acompanhamento com SOC no subgrupo brasileiro

A pontuação total média do PHQ-9 na visita 1 foi de 18,5 em pacientes com DRT, e 76,1% dos pacientes com DRT tinham depressão moderadamente grave ou grave. No final do

Tabela 1. Distribuição de pacientes e dados sociodemográficos na visita 1 (período basal) no subgrupo brasileiro

	DRT (n=160)
Idade (anos)	
N	160
Média	48,55
Mediana	49,00
Desvio-padrão	12,02
Mínimo	20,00
Máximo	83,00
Sexo, n (%)	
Feminino	135 (84,4%)
Masculino	25 (15,6%)
Total	160
Estado civil, n (%)	
Solteiro	54 (34,0%)
Casado/união estável	57 (35,8%)
Divorciado/separado	33 (20,8%)
Viúvo	15 (9,4%)
Total	159
Anos de educação formal, n (%)	
0	1 (0,6%)
1-4 anos	10 (6,4%)
5-9 anos	34 (21,8%)
10-12 anos	48 (30,8%)
≥13 anos	63 (40,4%)
Total	156
Conjunto de dados de análise para fase 2 por visita, n (%)	
Visita 1	158 (100,0%)
Visita 2	121 (76,6%)
Visita 3	115 (72,8%)
Visita 4	104 (65,8%)
Visita 5 (final do estudo)	106 (67,1%)
Para pacientes incluídos na fase 2	
O paciente completou o estudo conforme planejado no protocolo?, n (%)	
Não	66 (41,8%)
Sim	92 (58,2%)
Total	158
Se não, razão para descontinuação prematura, n (%)	
O participante retirou o consentimento	9 (13,6%)
Perda de acompanhamento	34 (51,5%)
O participante morreu	1 (1,5%)
Outra razão	22 (33,3%)
Total	66

TDM: transtorno depressivo maior; DRT: depressão resistente ao tratamento.

estudo, a pontuação média dos pacientes na fase 2 (pacientes com DRT) foi de 14,9 pontos, e mais da metade (54,8%) dos pacientes ainda apresentavam gravidade da depressão classificada como moderadamente grave ou grave (Tabela 3). Também vale ressaltar o fator de que apenas 8,7% dos pacientes no final do estudo relataram não ter problemas com suas atividades diárias.

Qualidade de vida (questionário EQ-5D-5L) e incapacidade (Escala de Incapacidade de Sheehan – SDS) em pacientes com DRT em um ano de acompanhamento com SOC no subgrupo brasileiro

Qualidade de Vida – Questionário EQ-5D-5L em pacientes com TRD em um ano de acompanhamento com SOC no subgrupo brasileiro

Os resultados de QoL podem ser vistos na Tabela 4. Na visita 1, 50,0% dos pacientes relataram não ter problemas para andar, 55,0% relataram não ter problemas para se lavar ou se vestir, 17,3% relataram não ter problemas para realizar suas atividades usuais, 9,4% relataram não ter dor ou desconforto e 1,9% dos pacientes com DRT não se sentiam ansiosos ou deprimidos. No geral, os pacientes com DRT apresentaram menos problemas na maioria dos itens no final do estudo, excluindo a mobilidade, em que a proporção de pacientes sem problemas para andar é menor na avaliação de final do estudo. Aproximadamente 53% dos pacientes ainda relatavam problemas de mobilidade, 36,3% tinham problemas com os cuidados pessoais, 74,5% tinham problemas com suas atividades usuais, 77,5% ainda apresentavam alguma dor/desconforto e 86,3% ainda tinham problemas de ansiedade/depressão.

A classificação média da saúde geral em pacientes com DRT (saúde atual) foi de 45,63 pontos na visita 1 e de 54,94 pontos no final do estudo, um resultado estatisticamente significativo ($p < 0,0001$).

Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS)

A Tabela 5 retrata a evolução dos valores de incapacidade avaliados pela SDS em um ano. Na visita 1, 27,0% dos pacientes com DRT relataram que os sintomas comprometiam extremamente suas atividades no trabalho/escola, 31,9% relataram que os sintomas comprometiam extremamente sua vida social/atividades de lazer e 17,5% relataram que os sintomas comprometiam extremamente sua vida familiar/atividades domésticas. É interessante observar que a proporção de pacientes na visita de final do estudo variou um pouco na maioria das dimensões. Embora a maioria dos valores de comprometimento extremo tenha diminuído com o tempo, esse não foi o caso do comprometimento das atividades no trabalho/escola. Metade dos pacientes ainda relatava comprometimento marcado/extremo das atividades no trabalho/escola e 61,9% ainda se sentiam marcadamente/extremamente comprometidos em termos de vida social/atividades de lazer.

Tabela 2. Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) em pacientes com DRT em 1 ano de acompanhamento com SOC no subgrupo brasileiro

	Visita 1 (n = 160)	Visita 2 (n = 121)	Visita 3 (n = 115)	Visita 4 (n = 104)	Final do estudo* (n = 106)
Pontuação total^a					
N	160	121	115	104	105
Média	29,94	24,50	24,24	21,27	22,23
Desvio-padrão	30,00	26,00	25,00	22,50	22,00
Mínimo	7,62	9,71	10,07	12,16	12,60
Máximo	13,00	3,00	4,00	0,00	0,00
Modelo de GEE	50,00	48,00	46,00	49,00	47,00
B (parâmetro de regressão linear)			-0,599		
IC de 95%			[-0,778; -0,420]		
Valor p			<0,0001		
Sintoma ausente (0-6)	0	8 (6,6%)	6 (5,2%)	15 (14,4%)	14 (13,3%)
Depressão leve (7-19)	17 (10,6%)	26 (21,5%)	34 (29,6%)	32 (30,8%)	33 (31,4%)
Moderada (20-34)	100 (62,5%)	70 (57,9%)	53 (46,1%)	41 (39,4%)	39 (37,1%)
Sintoma ausente/Depressão leve/Moderada (0-34)	117 (73,1%)	104 (86,0%)	93 (80,9%)	88 (84,6%)	86 (81,9%)
Depressão grave (35-60)	43 (26,9%)	17 (14,0%)	22 (19,1%)	16 (15,4%)	19 (18,1%)
Alteração na pontuação total a partir da visita 1 (%)					
N		121	115	104	105
Média		-17,03	-17,47	-29,39	-26,35
Desvio-padrão		32,74	33,83	37,52	38,67
Mínimo		-89,47	-89,19	-100,00	-100,00
Máximo		118,75	141,18	85,00	74,07
Resposta (Redução ≥ 50% na pontuação total), n (%)					
Sim		20 (16,5%)	20 (17,4%)	31 (29,8%)	33 (31,4%)
Total		121	115	104	105
Remissão (pontuação total na MADRS ≤ 12), n (%)					
Sim		17 (14,0%)	17 (14,8%)	29 (27,9%)	28 (26,7%)
Total		121	115	104	105
Recidiva, n (%)					
Sim			10 (9,3%)	6 (6,1%)	10 (10,3%)
Total			108	99	97

DRT: depressão resistente ao tratamento; GEE: Equação de estimativas generalizadas; IC de 95%: intervalo de confiança de 95%.

^a Faixa: 0 a 60. Valores mais altos indicam um maior nível de depressão. * Final do estudo – visita final, após 1 ano de acompanhamento.

A pontuação do SDS total média foi de 22,8 (faixa: 8 a 30) na visita 1, de 19,1 pontos na visita 3 e de 17,9 pontos no final do estudo ($p = 0,0002$). Em média, os pacientes com DRT identificam que em um dia e meio dos últimos sete dias a condição os deixou tão comprometidos que eles deixaram de cumprir suas responsabilidades e que em dois dos últimos sete dias, embora tenham cumprido suas responsabilidades, seu desempenho foi significativamente comprometido.

Discussão

Os resultados do estudo TRAL publicados anteriormente fornecem dados epidemiológicos muito necessários sobre TDM na LatAm com base em um desenho transversal, multinacional e de mundo real. Este manuscrito aborda a análise longitudinal realizada no subgrupo brasileiro. O objetivo principal foi identificar os resultados clínicos e PRO de pacientes com

Tabela 3. Questionário Sobre a Saúde do Paciente (PHQ-9) em pacientes com DRT em 1 ano de acompanhamento com SOC no subgrupo brasileiro

	Visita 1 (n = 160)	Visita 3 (n = 115)	Final do estudo (n = 106)	Análise longitudinal Modelo de GEE	
Pontuação total^a					
N	159	115	104		
Média	18,54	15,94	14,89		
Mediana	19,00	17,00	17,00	B (parâmetro de regressão linear)	-0,305
Desvio-padrão	5,63	6,82	7,51	IC de 95%	[-0,419; -0,192]
Mínimo	4,00	1,00	0,00	Valor p	<0,0001
Máximo	27,00	27,00	27,00		
Gravidade da depressão, n (%)					
Nenhuma (0-4)	1 (0,6%)	9 (7,8%)	12 (11,5%)		
Leve (5-9)	12 (7,5%)	18 (15,7%)	13 (12,5%)		
Moderada (10-14)	25 (15,7%)	16 (13,9%)	22 (21,2%)		
Moderadamente grave (15-19)	44 (27,7%)	36 (31,3%)	21 (20,2%)		
Grave (20-27)	77 (48,4%)	36 (31,3%)	36 (34,6%)		
Total	159	115	104		
Caso tenha observado algum problema, quanto esse problema tornou difícil para você realizar seu trabalho, cuidar das coisas em casa ou se dar bem com outras pessoas?, n (%)					
Nem um pouco difícil	1 (0,6%)	5 (4,3%)	9 (8,7%)		
Um pouco difícil	39 (24,5%)	31 (27,0%)	29 (27,9%)		
Muito difícil	94 (59,1%)	60 (52,2%)	46 (44,2%)		
Extremamente difícil	25 (15,7%)	19 (16,5%)	20 (19,2%)		
Total	159	115	104		

^a A pontuação total varia entre 0 e 27 e valores mais altos indicam maior gravidade da depressão.

TDM: transtorno depressivo maior; DRT: depressão resistente ao tratamento; GEE: Equações de Estimativas Generalizadas; IC de 95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 4. Qualidade de vida – Questionário EQ-5D-5L em 1 ano de acompanhamento em pacientes com DRT no subgrupo brasileiro

	Visita 1 (n = 160)	Final do estudo (n = 106)	Análise longitudinal Modelo de GEE
Mobilidade, n (%)			
Não tenho problemas para andar	80 (50,0%)	48 (47,1%)	
Tenho problemas pequenos para andar	27 (16,9%)	17 (16,7%)	
Tenho problemas moderados para andar	35 (21,9%)	23 (22,5%)	
Tenho problemas graves para andar	18 (11,3%)	14 (13,7%)	
Não consigo andar	0	0	
Total	160	102	
Cuidados pessoais, n (%)			
Não tenho problemas para me lavar ou me vestir	88 (55,0%)	65 (63,7%)	
Tenho problemas pequenos para me lavar ou me vestir	35 (21,9%)	15 (14,7%)	
Tenho problemas moderados para me lavar ou me vestir	23 (14,4%)	18 (17,6%)	

	Visita 1 (n = 160)	Final do estudo (n = 106)	Análise longitudinal Modelo de GEE	
Tenho problemas graves para me lavar ou me vestir	14 (8,8%)	3 (2,9%)		
Não consigo me lavar ou me vestir	0	1 (1,0%)		
Total	160	102		
Atividades usuais, n (%)				
Não tenho problemas para realizar minhas atividades usuais	15 (9,4%)	28 (27,5%)		
Tenho problemas pequenos para realizar minhas atividades usuais	23 (14,4%)	23 (22,5%)		
Tenho problemas moderados para realizar minhas atividades usuais	74 (46,3%)	26 (25,5%)		
Tenho problemas graves para realizar minhas atividades usuais	39 (24,4%)	21 (20,6%)		
Não consigo realizar minhas atividades usuais	9 (5,6%)	4 (3,9%)		
Total	160	102		
Dor/Desconforto, n (%)				
Não tenho dor ou desconforto	24 (15,0%)	23 (22,5%)		
Tenho dor ou desconforto leve	31 (19,4%)	18 (17,6%)		
Tenho dor ou desconforto moderado	44 (27,5%)	24 (23,5%)		
Tenho dor ou desconforto grave	52 (32,5%)	27 (26,5%)		
Tenho dor ou desconforto extremo	9 (5,6%)	10 (9,8%)		
Total	160	102		
Ansiedade/depressão, n (%)				
Não sou ansioso(a) ou deprimido(a)	3 (1,9%)	14 (13,7%)		
Sou levemente ansioso(a) ou deprimido(a)	15 (9,4%)	18 (17,6%)		
Sou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)	47 (29,4%)	22 (21,6%)		
Sou gravemente ansioso(a) ou deprimido(a)	68 (42,5%)	28 (27,5%)		
Sou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)	27 (16,9%)	20 (19,6%)		
Total	160	102		
Saúde atual^a				
N	160	102		
Média	45,63	54,94		
Mediana	50,00	60,00	B (parâmetro de regressão linear)	0,801
Desvio-padrão	24,07	30,42	IC de 95%	[0,395; 1,207]
Mínimo	0,00	0,00	Valor p	0,0001
Máximo	100,00	100,00		
Pontuação EQ-5D-3L^b				
N	160	102		
Média	0,56	0,61		
Mediana	0,55	0,63	B (parâmetro de regressão linear)	0,005
Desvio-padrão	0,17	0,23	IC de 95%	[0,002; 0,008]
Mínimo	0,18	0,08	Valor p	0,0011
Máximo	0,88	1,00		

	Visita 1 (n = 160)	Final do estudo (n = 106)	Análise longitudinal Modelo de GEE
Pontuação reclassificada como variável categórica, n (%)			
Pior estado de saúde (pontuação < 0,403)	30 (18,8%)	23 (22,5%)	
Melhor estado de saúde (pontuação ≥ 0,403)	130 (81,3%)	79 (77,5%)	
Total	160	102	

^a A saúde atual foi avaliada por meio de uma escala analógica visual (faixa: 0 = pior saúde a 100 = melhor saúde).

^b A pontuação era calculada com base nas combinações de respostas e usando a população e as pontuações dos EUA como referências.

TDM: transtorno depressivo maior; DRT: depressão resistente ao tratamento; GEE: Equações de Estimativas Generalizadas; IC de 95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 5. Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS)

	Visita 1 (n = 52)	Visita 3 (n = 44)	Final do estudo (n = 38)	Análise longitudinal Modelo de GEE
Os sintomas comprometeram suas atividades no trabalho/escola, n (%)				
Nem um pouco	2 (1,6%)	4 (5,8%)	12 (15,8%)	
Levemente	8 (6,3%)	11 (15,9%)	9 (11,8%)	
Moderadamente	23 (18,3%)	21 (30,4%)	17 (22,4%)	
Marcadamente	59 (46,8%)	25 (36,2%)	15 (19,7%)	
Extremamente	34 (27,0%)	8 (11,6%)	23 (30,3%)	
Total	126	69	76	
N	126	69	76	
Média	7,55	5,97	6,00	
Mediana	8,00	6,00	6,50	
Desvio-padrão	2,41	2,96	3,66	
Mínimo	0,00	0,00	0,00	
Máximo	10,00	10,00	10,00	
Os sintomas comprometeram sua vida social/atividades de lazer, n (%)				
Nem um pouco	2 (1,3%)	5 (4,4%)	12 (11,4%)	
Levemente	2 (1,3%)	10 (8,8%)	11 (10,5%)	
Moderadamente	35 (21,9%)	25 (21,9%)	17 (16,2%)	
Marcadamente	70 (43,8%)	49 (43,0%)	35 (33,3%)	
Extremamente	51 (31,9%)	25 (21,9%)	30 (28,6%)	
Total	160	114	105	
N	160	114	105	
Média	7,92	7,02	6,61	
Mediana	8,00	8,00	8,00	
Desvio-padrão	2,15	2,79	3,48	
Mínimo	0,00	0,00	0,00	
Máximo	10,00	10,00	10,00	
Os sintomas comprometeram sua vida familiar/responsabilidades domésticas, n (%)				
Nem um pouco	4 (2,5%)	5 (4,4%)	17 (16,2%)	
Levemente	15 (9,4%)	13 (11,4%)	10 (9,5%)	
Moderadamente	40 (25,0%)	29 (25,4%)	17 (16,2%)	
Marcadamente	73 (45,6%)	51 (44,7%)	47 (44,8%)	

	Visita 1 (n = 52)	Visita 3 (n = 44)	Final do estudo (n = 38)	Análise longitudinal Modelo de GEE	
Extremamente	28 (17,5%)	16 (14,0%)	14 (13,3%)		
Total	160	114	105		
N	160	114	105		
Média	6,95	6,61	5,83		
Mediana	8,00	7,00	7,00		
Desvio-padrão	2,58	2,80	3,42		
Mínimo	0,00	0,00	0,00		
Máximo	10,00	10,00	10,00		
Pontuação total					
N	126	69	76		
Média	22,88	19,13	17,91		
Mediana	24,00	20,00	21,00	B (parâmetro de regressão linear)	-0,324
Desvio-padrão	5,35	8,09	9,82	IC de 95%	[-0,493; -0,154]
Mínimo	8,00	0,00	0,00	Valor p	0,0002
Máximo	30,00	30,00	30,00		
Em quantos dos últimos 7 dias os seus sintomas fizeram você deixar de ir à escola ou ao trabalho ou impossibilitaram que você cumprisse suas responsabilidades diárias normais?					
N	160	114	104		
Média	3,00	1,75	1,69		
Mediana	3,00	0,00	0,00		
Desvio-padrão	2,80	2,41	2,44		
Mínimo	0,00	0,00	0,00		
Máximo	9,00	7,00	7,00		
Em quantos dos últimos 7 dias você se sentiu tão comprometido pelos seus sintomas que, mesmo tendo ido à escola ou ao trabalho ou cumprido outras responsabilidades diárias, sua produtividade foi reduzida?					
N	160	114	104		
Média	2,72	2,75	2,55		
Mediana	2,00	2,00	2,00		
Desvio-padrão	2,50	2,59	2,61		
Mínimo	0,00	0,00	0,00		
Máximo	7,00	7,00	7,00		

DRT: depressão resistente ao tratamento; GEE: Equações de Estimativas Generalizadas; IC de 95%: intervalo de confiança de 95%.

DRT com SOC em um ano de acompanhamento, o que foi identificado como uma necessidade não atendida na região e, principalmente, no Brasil. Os resultados globais na LatAm mostram que menos da metade dos pacientes com DRT alcançaram uma resposta (com base na MADRS) (Corral *et al.*, 2022). Os resultados atuais do subgrupo brasileiro mostram uma perspectiva ainda mais desafiante. A proporção de pacientes que alcançam uma resposta clínica é de menos de um terço dos casos. Esses dados estão alinhados com a pesquisa anterior sobre a resposta ao tratamento em pacientes com TDM, em que a proporção de pacientes que respondem

ao tratamento pode ser tão baixa quanto 40% (Dibernardo *et al.*, 2018; Jaffe *et al.*, 2019). A proporção de pacientes com resposta pode encontrar uma explicação na porcentagem de pacientes com perda do acompanhamento no subgrupo brasileiro, que foi de mais de um terço. Isso pode ser devido às características dos centros no Brasil, a maioria deles públicos, e à necessidade de gerir os recursos de saúde em um contexto de relativa escassez. Remissão deve ser a meta de todos os tratamentos para depressão, visto que sintomas residuais estão associados a taxas de recidiva mais altas e incapacidade persistente. No entanto, esse resultado foi obtido

por uma proporção apenas um pouco maior que um quarto da amostra do estudo. A baixa taxa de remissão em pacientes brasileiros com DRT indica que o SOC atual é insuficiente para essa população e que há necessidade de terapias novas e mais eficazes. A alta taxa de recidivas nos pacientes em remissão levanta outra preocupação clínica significativa, indicando que o SOC frequentemente falha em produzir remissão sustentada. Esse achado indica uma necessidade não atendida de tratamentos eficazes para manter as melhoras iniciais. Uma implicação clínica desse achado é a de que o tratamento da DRT não termina assim que a remissão é alcançada. Os clínicos precisam realizar avaliações de acompanhamento nos pacientes em remissão e devem estar prontos para fornecer novas opções de tratamento quando ocorre recidiva. Os resultados obtidos no PHQ-9 também mostram uma diminuição menos significativa na gravidade da depressão grave na região. O período basal no Brasil parece sugerir que o perfil de gravidade da depressão do paciente no país pode ser um pouco pior, somando-se à explicação para esses resultados, visto que apresentações clínicas mais complexas tendem a ter taxa de resposta mais baixa.

A proporção de pacientes do sexo feminino na amostra é de mais de 80%. Esse era um resultado esperado, retratado na literatura, devido às diferenças entre os sexos (Albert, 2015) e a uma natureza mais proativa e menos evasiva das mulheres no início do tratamento e no reconhecimento dos sintomas (Picco *et al.*, 2017).

Outro achado-chave interessante proveniente dos dados mostra que há algumas dimensões específicas de resposta clínica que não melhoram com o tempo, embora em cada escala de avaliação global a diminuição seja significativa. Esse é o caso da dimensão de mobilidade de QoL (do EQ-5D) e da maioria das dimensões de incapacidade (medidas pela SDS). Novamente, uma possível explicação podem ser as terapias disponíveis no país, mas apenas uma análise de subgrupo mais específica pode fornecer informações precisas sobre o sujeito. Em relação à manifestação de sintomas ao longo do tempo, e devido à sobreposição relatada entre ansiedade e depressão (Groen *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2017), os resultados do EQ-5D mostram que uma proporção significativa de pacientes apresenta sintomas após um ano de SOC.

Com base no que foi dito acima, o SOC disponível no país falha em resolver a necessidade não atendida mais proeminente em pacientes com DRT. Isso sugere a necessidade de aumentar a disponibilidade de novas farmacoterapias no setor público. A maioria dos pacientes é tratada no setor público (Barros *et al.*, 2017), onde a lacuna do tratamento é mais evidente (Kohn, 2013). Os esforços feitos durante a última década no Brasil são significativos, e o plano nacional de saúde mental é uma parte crucial na melhora dos resultados clínicos. No entanto, o acesso limitado ao tratamento continua sendo uma preocupação no Brasil, e mais centros de

tratamento capazes de fornecer cuidados especializados são necessários para o SOC e para novas terapias.

Os resultados atuais também atestam a magnitude do ônus da DRT no país. Após um ano de SOC, a QoL e os valores de incapacidade continuam limitando gravemente a capacidade do paciente de realizar suas atividades instrumentais do dia a dia, aumentando a dependência e o ônus para os cuidadores, visto que os pacientes com DRT estão mais propensos a hospitalizações e a cometer suicídio, de acordo com a pesquisa anterior (Amos *et al.*, 2018; Chow *et al.*, 2019; Fujii *et al.*, 2012; Jaffe *et al.*, 2019; Lepine *et al.*, 2012; Mrazek *et al.*, 2014). A extensão em que o impacto pode ser sentido é completamente demonstrada nos resultados atuais, ou seja, na independência diminuída nas atividades diárias, no grau de comprometimento e no bem-estar geral.

Os pontos fortes deste estudo estão na variedade de ambientes e na cobertura nacional dos centros selecionados. A heterogeneidade da amostra, da gravidade pertinente e de outros fatores conhecidos também é positiva, assim como a inclusão de todos os protocolos de tratamento e terapias disponíveis, o que fornece uma descrição melhor dos dados do mundo real. Por outro lado, o tamanho da amostra não foi projetado para permitir análise inferencial nacional, o que sugere que as comparações longitudinais relatadas aqui devem ser interpretadas com cautela. O estudo não é uma abordagem baseada em população, ele é baseado em uma amostra de pacientes adultos com diagnóstico clínico de TDM acompanhados em centros de referência no Brasil. O uso de medidas padronizadas para resultados clínicos e relatados pelo paciente é outra opção favorável no desenho do estudo, aumentando a robustez e a objetividade do diagnóstico e das conclusões baseadas na avaliação clínica, abrindo caminho para futuras pesquisas. Essa opção também evitou os problemas relacionados à definição de DRT e a como avaliar resposta, remissão ou recidiva (Conway *et al.*, 2017).

Os achados do estudo TRAL, nas fases de transversal e longitudinal, devem ser considerados com cuidado por todas as partes interessadas relevantes no Sistema Nacional de Saúde do Brasil. As necessidades não atendidas são cuidadosamente retratadas no estudo TRAL e devem ser consideradas na definição de políticas de saúde mental no país. A DRT é prevalente e difícil de tratar. A identificação precoce da resistência é essencial para melhorar os resultados clínicos, assim como as opções de tratamento baseadas em evidências. A educação médica sobre DRT, tanto para clínicos gerais como para psiquiatras, deve ser amplamente implementada para melhorar o diagnóstico precoce e o tratamento da DRT. Além disso, deve ser promovida a educação do paciente para identificar os primeiros sinais de resistência e como obter ajuda. Por fim, um programa público nacional para pacientes de baixa renda para aumentar o acesso a terapias caras

e tratamento especializado – psiquiatras e psicólogos – também deve ser considerado, assim como o suporte à pesquisa e iniciativas de desenvolvimento.

Pesquisa adicional

A análise de subgrupo tem o potencial de fornecer mais informações. A comparação entre respondedores e não respondedores ao tratamento pode fornecer lições valiosas sobre a eficácia de cada classe de tratamento para DRT disponível no país. Além da classe do tratamento, outra análise multivariada pode permitir a identificação de fatores prognósticos favoráveis e desfavoráveis e de quais estratégias fornecem os melhores resultados clínicos.

Conclusões

O tratamento-padrão atual permanece inadequado na maioria das dimensões de resultados clínicos em pacientes com DRT. Isso é particularmente preocupante, visto que esses pacientes representam um ônus significativo para os sistemas de saúde e para a sociedade. Além disso, a falta de consenso sobre a definição de DRT dificulta o diagnóstico precoce (ou seja, no tratamento primário), o que leva ao desenvolvimento de apresentações clínicas mais graves da doença. Os resultados atuais devem promover uma discussão mais focada no Brasil sobre as necessidades não atendidas desses pacientes, servindo de alerta para todas as partes interessadas no ecossistema de saúde no estabelecimento de protocolos de tratamento mais eficazes no país.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer aos nossos pacientes e seus familiares pelo consentimento e pelo tempo dedicado a este estudo, assim como às equipes envolvidas na condução do estudo e na coleta de dados.

A Clinical Trial & Consulting Services (CTI) forneceu suporte de análise estatística para o estudo TRAL financiado pela Janssen LatAm.

Diogo Morais da Clinical Trial & Consulting Services (CTI) forneceu assistência na redação médica e suporte editorial neste manuscrito, financiado pela Janssen LatAm. A Janssen LatAm participou na interpretação dos dados e na revisão e aprovação do conteúdo. Todos os autores tiveram acesso a todos os dados relevantes e participaram na redação, na revisão e na aprovação deste manuscrito.

Referências bibliográficas

- Albert PR. Why is depression more prevalent in women? *J Psychiatry Neurosci*. 2015;40:219-21.
- American Psychiatric Association (APA). Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. v. 150. 2010. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423387.654001>.
- Amos TB, Tandon N, Lefebvre P, Pilon D, Kamstra RL, Pivneva I, et al. Direct and indirect cost burden and change of employment status in treatment-resistant depression: A matched-cohort study using a us commercial claims database. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2):17m11725.
- Barros MB de A, Lima MG, de Azevedo RCS, Medina LB de P, Lopes C de S, Menezes PR, et al. Depression and health behaviors in Brazilian adults – PNS 2013. *Rev Saude Publica*. 2017;51:15-9S.
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14:334-85.
- Bergfeld I, Mantione M, Van der Wal J, Lok A, Notten P, Van Laarhoven J, et al. Long-term efficacy and quality of life in patients with treatment-resistant depression following deep brain stimulation. *Brain Stimul*. 2019;12:488.
- Castilla-Puentes R, Secin R, Grau A, Galeno R, Feijo de Mello M, Pena N, et al. A multicenter study of major depressive disorder among emergency department patients in Latin-American countries. *Depress Anxiety*. 2008;25:E199-204.
- Chow W, Doane MJ, Sheehan, Jack, Alphas L, Le H. Economic Burden Among Patients with Major Depressive Disorder: An Analysis of Healthcare Resource Use, Work Productivity, and Direct and Indirect Costs by Depression Severity. *Am J Manag Care*. 2019.
- Cleare A, Pariente CM, Young AH, Baldwin D, Barnes T, Coghill D, et al.; Members of the Consensus Meeting Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015;29:459-525.
- Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: When Enough is enough. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:9-10.
- Corral R, Alessandria H, Agudelo Baena LM, Ferro E, Duque X, Quarantini L, et al. Suicidality and Quality of Life in Treatment-Resistant Depression Patients in Latin America: Secondary Interim Analysis of the TRAL Study. *Front Psychiatry*. 2022;13:812938.
- Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, et al. The Impact of Treatment-Resistant Depression on Health Care Utilization and Costs. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:963-71.
- De Carlo V, Calati R, Serretti A. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2016;240:421-30.
- Dibernardo A, Lin X, Zhang Q, Xiang J, Lu L, Jamieson C, et al. Humanistic outcomes in treatment resistant depression: A secondary analysis of the STAR*D study. *BMC Psychiatry*. 2018;18:1-8.
- Döme P, Kunovszki P, Takács P, Fehér L, Balázs T, Dede K, et al. Clinical characteristics of treatment-resistant depression in adults in Hungary: Real-world evidence from a 7-year-long retrospective data analysis. *PLoS One*. 2021;16:1-20.
- Fujii RK, Goren A, Annunziata K, Mould-Quevedo J. Prevalence, Awareness, Treatment, and Burden of Major Depressive Disorder: Estimates from the National Health and Wellness Survey in Brazil. *Value Health Reg Issues*. 2012;1:235-43.
- Giacobbe P, Mithani K, Meng Y, Vila-Rodriguez F, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Evaluation of the effects of rTMS on self-reported quality of life and disability in treatment-resistant depression: A THREE-D study. *J Affect Disord*. 2020;268:127-33.
- Groen RN, Ryan O, Wigman JTW, Riese H, Penninx BWJH, Giltay EJ, et al. Comorbidity between depression and anxiety: Assessing the role of bridge mental states in dynamic psychological networks. *BMC Med*. 2020;18:1-17.

- Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20:1727-36.
- Jaffe DH, Rive B, Deneer TR. The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2019;19:1-11.
- Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord.* 2019;242:195-210.
- Kennedy SH. Core symptoms of major depressive disorder: Relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10:271-7.
- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry.* 2016;61:540-60.
- Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu Rev Public Health.* 2013;34:119-38.
- Kohn R. Treatment Gap in the Americas; Technical Document. A report for the Pan American Health Organization; 2013. p. 2-4.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16:606-13.
- Lepine BA, Moreno RA, Campos RN, Couttolenc BF. Treatment-resistant depression increases health costs and resource utilization. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34:379-88.
- Lex H, Ginsburg Y, Sitzmann AF, Grayhack C, Maixner DF, Mickey BJ. Quality of life across domains among individuals with treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 2019;243:401-7.
- Lex H, Nevers SW, Jensen EL, Ginsburg Y, Maixner DF, Mickey BJ. Long-term quality of life in treatment-resistant depression after electroconvulsive therapy. *J Affect Disord.* 2021;291:135-9.
- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018;392:2299-312.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-9.
- Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A Review of the Clinical, Economic, and Societal Burden of Treatment-Resistant Depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv.* 2014;65:977-87.
- National Institute of Care and Health Excellence. Depression in adults: recognition and Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline. 2009.
- O'Reardon JP, Cristancho P, Peshek AD. Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Treatment of Depression: To the Brainstem and Beyond. *Psychiatry (Edgmont).* 2006;3:54-63.
- Picco L, Subramaniam M, Abdin E, Ajit Vaingankar J, Chong SA. Gender differences in major depressive disorder: findings from the Singapore Mental Health Study. *Singapore Med J.* 2017;58:649-55.
- Sheehan KH, Sheehan D V. Assessing treatment effects in clinical trials with the Discan metric of the Sheehan Disability Scale. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23:70-83.
- Soares B, Kanevsky G, Teng CT, Pérez-Esparza R, Bonetto GG, Lacerda ALT, et al. Prevalence and Impact of Treatment-Resistant Depression in Latin America: a Prospective, Observational Study. *Psychiatr Q.* 2021;92(4):1797-815.
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study. *J Am Med Assoc.* 1999;282:1737-44.
- Tamayo JM, Rosales-Barrera JI, Villaseñor-Bayardo SJ, Rojas-Malpica C. Consenso latinoamericano basado en la evidencia sobre el diagnóstico y manejo de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud Mental.* 2011;34:267-73.
- van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value Health.* 2012;15:708-15.
- Zhou Y, Cao Z, Yang M, Xi X, Guo Y, Fang M, et al. Comorbid generalized anxiety disorder and its association with quality of life in patients with major depressive disorder. *Sci Rep.* 2017;7:40511.