

# Epidemiologia e ônus da depressão resistente ao tratamento no Brasil: análise do subgrupo brasileiro do estudo de observação multicêntrico TRAL

*Epidemiology and burden of treatment-resistant depression in Brazil: analysis of the Brazilian subset of multicenter observational TRAL study*

Chei Tung Teng<sup>1</sup>, Marco Antonio Caldieraro<sup>2,3</sup>, Acioly L. T. Lacerda<sup>4,5,6</sup>, Antonio Egídio Nardi<sup>7</sup>, Lucas C. Quarantini<sup>8,9</sup>, Fabio Gomes de Matos e Souza<sup>10</sup>, Humberto Correa<sup>11</sup>, Gabriela Kanevsky<sup>12</sup>, Patricia Cabrera<sup>13</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p310-21

## Palavras-chave:

transtorno depressivo maior, depressão resistente ao tratamento, estudo multicêntrico, estudo observacional, epidemiologia, custos de saúde

## RESUMO

**Objetivos:** A epidemiologia da depressão resistente ao tratamento (DRT) varia mundialmente, mas é incerta na América Latina. Este artigo relata a epidemiologia e o ônus da DRT em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) no Brasil, no estudo observacional multinacional, multicêntrico, de DRT na América Latina (TRAL). **Métodos:** Trezentos e noventa e seis pacientes adultos com TDM (tratados ou não) no Brasil, com diagnóstico de TDM usando o *Diagnostic and Statistical Manual of*

**Recebido em:** 14/09/2021. **Aprovado para publicação em:** 28/11/2021.

1. Departamento de Psiquiatria, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
2. Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Serviço de Psiquiatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, 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. Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
8. Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Serviço de Psiquiatria, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
9. 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.
10. Professor titular de Psiquiatria, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil
11. Professor titular de Psiquiatria, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.
12. Janssen-Cilag Farmacêutica (Argentina), Mendoza, Buenos Aires, Argentina.
13. Janssen Pharmaceutical Companies, Titusville, New Jersey, EUA.

**Financiamento:** O estudo TRAL (Depressão Resistente ao Tratamento na América Latina) foi financiado pela Janssen LatAm, uma filial da Janssen, Inc. A CTI forneceu suporte de redação médica e editorial financiado pela Janssen LatAm, uma filial da Janssen, Inc. Os autores receberam honorários na condição de investigadores no estudo TRAL.

**Conflitos de interesse:** Chei Tung Teng forneceu consultoria ou atuou em um comitê consultor para a 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 e Apsen Farmacêutica e EMS. Marco Antonio Caldieraro recebeu subsídios para pesquisa da Janssen Cilag Farmacêutica. Acioly L. T. Lacerda recebeu honorários por consultoria da Janssen Pharmaceutical, Daiichi Sankyo Brasil, Cristalia Produtos Químicos e Farmacêuticos, Pfizer, Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica, Libbs Farmacêutica, FQM Farma e Sanofi-Aventis, nos últimos 24 meses, e recebeu honorários para pesquisa da Janssen Pharmaceutical, Eli Lilly, H. Lundbeck A/S, Servier Laboratories, Hoffman-La Roche, FQM Farma e Forum Pharmaceuticals. Antonio Egídio Nardi recebeu subsídios para pesquisa da Janssen, CNPq e Faperj. Fabio Gomes de Matos e Souza recebeu subsídios para pesquisa da Janssen Cilag Farmacêutica e recebeu honorários como orador da Cristalia, Daiichi Sankyo, Lundbeck, Janssen e Takeda. Lucas C. Quarantini recebeu honorários por consultoria da Abbot, Allergan, Apsen, Janssen e Lundbeck, e honorários para pesquisa da Janssen Pharmaceutical. Humberto Correa prestou consultoria ou atuou em um comitê consultor para a Janssen Cilag Farmacêutica, Servier do Brasil, Medley Farmacêutica, EMS Farmacêutica e Sanofi do Brasil. Gabriela Kanevsky atualmente é funcionária da Janssen Pharmaceutical. Patricia Cabrera atualmente é funcionária da Janssen Pharmaceutical.

**Conferências nas quais os resultados foram apresentados:** APA 2019, ECNP 2019 e ISPOR 2019.

**Autor correspondente:** Gabriela Kanevsky. Mendoza 1259 Bs As Argentina. Telefone: + 5491155826875. E-mail: gkanevsk@its.jnj.com

*Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5)* e confirmado por MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional v7.0.2, foram incluídos em 10 centros. Os pacientes forneceram consentimento e concluíram as avaliações. Os critérios de exclusão incluíram pacientes com psicose, esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno esquizoafetivo, demência, transtorno de uso de substância ou participação atual em outro estudo. A MADRS foi usada para gravidade da doença. Escalas de depressão e instrumentos classificados pelos pacientes foram usados para medir os resultados. **Resultados:** A prevalência de DRT em pacientes com TDM na América Latina corresponde a 29,1% (IC 95% [26,8%; 31,4%]), embora no Brasil corresponda a 40,4% (IC 95%: 35,6%-45,2%), a mais alta no estudo TRAL. Os pacientes com DRT são mais velhos e apresentam maior proporção de divórcios e menor nível educacional, com pontuação mais alta na Escala de Classificação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), comparados a pacientes sem DRT. Os custos de saúde foram maiores em pacientes com DRT, com menor qualidade de vida e maiores custos de saúde e comprometimento laboral. **Conclusões:** Estes achados confirmam que a DRT apresenta alta prevalência no Brasil, consistentemente com estudos anteriores sobre transtornos depressivos. Globalmente, os pacientes com DRT apresentam maior ônus da doença, sugerindo a necessidade de melhorar os cuidados para pacientes com DRT no Brasil.

### Keywords:

major depressive disorder, treatment-resistant depression, multicenter study, observational study, epidemiology, health care costs

### ABSTRACT

**Objectives:** Treatment-resistant depression (TRD) epidemiology varies worldwide, but uncertain in Latin America (LatAm). This paper reports on the epidemiology and burden of TRD in major depressive disorder (MDD) patients in Brazil from the TRD in America Latina (TRAL) multicenter, multinational, observational study. **Methods:** 396 adult patients (treated or untreated) with MDD diagnosis in Brazil using Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) and confirmed by MINI International Neuropsychiatric Interview v7.0.2 were consecutively enrolled from 10 clinical sites in Brazil. Patients provided consent and complete assessments. Exclusion criteria included patients with psychosis, schizophrenia, bipolar disorder, schizoaffective disorder, dementia, with substance use disorder or currently participating in another clinical trial. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) was used for disease severity. Depression scales and patient rated instruments were used to measure outcomes. **Results:** The prevalence of TRD in MDD patients in LatAm is 29.1% (95%CI [26.8%; 31.4%]), though the values for Brazil are 40.4% (95%CI: 35.6%-45.2%), the highest in the TRAL study. TRD patients are older, have higher proportion of divorce and lower education, with higher MADRS score compared to non-TRD patients. Healthcare costs were higher in TRD patients, with lower quality of life (QoL) and higher work impairment and healthcare costs. **Conclusions:** Present findings confirms that TRD is highly prevalent in Brazil, which is consistent with previous studies concerning depressive disorders. Globally, TRD patients experience higher burden of the disease. These findings suggest the need to improve care among TRD patients in Brazil.

## Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo todo, com prevalência global estimada de 6% (Malhi & Mann, 2018). O TDM representa a apresentação clínica mais grave da depressão e o maior contribuinte para a incapacidade global (World Health Organization, 2017), afetando de modo significativo as principais características da vida, como sono, apetite, cognição e autoestima (Kennedy, 2008). O ônus econômico do TDM é considerável, afetando o consumo de recursos de saúde, a produtividade no trabalho e outros custos diretos e indiretos (Chow *et al.*, 2019).

Uma proporção importante dos pacientes com TDM não responde aos tratamentos disponíveis (antidepressivos e estratégias de potencialização), o que acarreta um ônus adicional aos pacientes e provedores de saúde (Crown *et al.*, 2002; Johnston *et al.*, 2019; Lepine *et al.*, 2012). Como consequência, a busca de alternativas terapêuticas é essencial para prevenir

e tratar pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT) (Thase & Connolly, 2019).

Não existe uma definição consensual para DRT, mas ela costuma ser definida como a ausência de resposta a dois ou mais antidepressivos em doses terapêuticas, durante um período de tempo apropriado, no episódio depressivo atual (Conway *et al.*, 2017). Diferentes estudos sugeriram que 20%-33% dos pacientes com TDM apresentam DRT (Gaynes *et al.*, 2009; Rush *et al.*, 2006; Mrazek *et al.*, 2014). Dados robustos sobre DRT são essenciais para entender o ônus clínico e econômico atribuído a essa condição e como ela afeta resultados importantes como a qualidade de vida (QoL), incapacidade e produtividade laboral (Chow *et al.*, 2019; Lepine *et al.*, 2012; Mrazek *et al.*, 2014). Recentemente, o ônus econômico e humanista foi investigado em pacientes portadores de DRT na Europa, com uma ampliação do ônus geral da doença (Jaffe *et al.*, 2019). O impacto negativo da DRT em termos de utilização dos recursos de saúde é mais notável em comparação a pacientes com TDM ou sem TDM (Amos *et al.*, 2018; Crown *et al.*, 2002).

Na América Latina (LatAm), a prevalência vitalícia da depressão varia de 8% no México a 18,4% no Brasil (Kessler & Bromet, 2013). Barros e colaboradores, examinando uma amostra de aproximadamente 49.000 adultos da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 (PNS 2013), relataram uma prevalência de depressão de 9,4% (com base no *Patient Health Questionnaire* [Questionário de Saúde do Paciente – PHQ-9]) e uma prevalência de TDM de 3,4% (Barros *et al.*, 2017). Uma metanálise relatou uma prevalência de TDM em um ano de 8%, enquanto a prevalência de sintomas depressivos correspondeu a 14% (Silva *et al.*, 2014).

O TRAL (Depressão Resistente ao Tratamento na América Latina) foi um estudo multinacional com o objetivo primário de estimar a prevalência de DRT entre pacientes com TDM acompanhados como rotina em serviços de saúde públicos e privados (Soares *et al.*, 2021). Além disso, os pacientes foram caracterizados em termos de aspectos psiquiátricos/clínicamente relevantes relacionados a essa condição. Esses aspectos foram comparados entre pacientes com e sem DRT. Relatamos aqui os achados do subgrupo brasileiro.

## Materiais e métodos

### Desenho e população do estudo

Este foi um estudo de observação multicêntrico, multinacional, conduzido entre outubro de 2017 e dezembro de 2018 em centros de referência psiquiátrica (clínicas, ambulatórios, hospitais, hospitais-dia) nos seguintes países: Argentina, Brasil, Colômbia e México. O estudo TRAL teve dois componentes: um transversal, para a caracterização completa das dimensões relativas a psiquiatria, incapacidade, qualidade de vida e comprometimento laboral, além da coleta da história médica e terapêutica, e utilização de recursos de saúde; e um segundo componente envolvendo um acompanhamento prospectivo de um ano da amostra com DRT para avaliar os resultados clínicos e de segurança e as alterações nas dimensões citadas. A análise aqui relatada é referente à porção transversal da amostra brasileira (correspondente a 10 centros), com foco em variáveis sociodemográficas, clínicas/psiquiátricas e na utilização dos recursos de saúde. Os custos médios das consultas médicas foram relatados pelos pacientes. Metade dos centros no Brasil consistiu em hospitais gerais, três hospitais psiquiátricos públicos, um hospital psiquiátrico geral e uma unidade clínica privada. A localização variou de um centro no Paraná, dois centros em São Paulo, um no Rio de Janeiro, dois no Rio Grande do Sul, um na Bahia, um no Ceará, um em Minas Gerais e um em Santa Catarina, representando as principais regiões do Brasil. Em relação à triagem, 47 de 443 pacientes foram excluídos da amostra brasileira com base nos critérios de inclusão ou exclusão. O mais frequente foi o diagnóstico de TDM não disponível com base nos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition* (DSM-5) e confirmado por MINI (N = 25), seguido por 14 pacientes com um episódio

de depressão atual no momento da inclusão e 9 pacientes com dependência de substância séria determinada pelo investigador (critérios de exclusão) (Tabela 1).

Os pacientes que satisfizeram os critérios de elegibilidade foram incluídos de modo consecutivo no estudo, de acordo com sua consulta de rotina agendada. Adultos dos sexos masculino ou feminino com diagnóstico de TDM, conforme o DSM-5, avaliados usando-se *MINI International Neuropsychiatric Interview* (MINI) — versão 7.02 (Sheehan *et al.*, 1997), foram elegíveis. No dia da consulta, os pacientes deveriam apresentar um episódio de depressão atual, independentemente do estado de tratamento. Diagnósticos de psicose, esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno esquizoafetivo ou demência e/ou transtorno de uso de substância (conforme o julgamento do médico) constituíram critérios de exclusão, assim como pacientes incapazes de realizar as avaliações do protocolo.

**Tabela 1.** Caracterização dos centros de estudo – Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL

Estado	Número de centros	Tipo	n (incluídos/selecionados)
Paraná	1	Centro clínico privado	60/60
São Paulo	2	Hospital psiquiátrico público	55/55
		Hospital psiquiátrico público	66/92
Rio Grande do Sul	2	Hospital geral	21/23
		Hospital geral	46/54
Rio de Janeiro	1	Hospital psiquiátrico geral	40/42
Bahia	1	Hospital geral	40/41
Ceará	1	Hospital geral universitário	4/7
Santa Catarina	1	Hospital psiquiátrico público	60/65
Minas Gerais	1	Hospital geral	4/4

### Dados e avaliações

Na consulta do estudo, o instrumento MINI foi usado para conduzir a entrevista psiquiátrica e verificar o diagnóstico de TDM, transtorno de comportamento suicida, ocorrência de risco de suicídio e estresse pós-traumático em relação ao mês anterior. O transtorno de comportamento suicida é um diagnóstico proposto pelo DSM-5 que seria dado a indivíduos que fizeram uma tentativa de suicídio nos últimos dois anos. A gravidade da depressão foi determinada com a Escala de Classificação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979), uma escala de 10 itens usada em estudos e na prática clínica de rotina, que demonstra boa

discriminação entre pacientes com resposta e sem resposta aos antidepressivos. O diagnóstico de DRT foi baseado nos seguintes critérios: os pacientes deveriam ter um acompanhamento adequado e tratamento com  $\geq 2$  antidepressivos no episódio atual, com ausência de resposta ao tratamento de acordo com a MADRS (Conway *et al.*, 2017).

As características sociodemográficas (idade, sexo, estado civil e anos de educação) e clínicas (idade de início, duração da depressão e comorbidades) foram avaliadas pelo médico, assim como os tratamentos psiquiátricos atuais/anteriores e a utilização dos recursos de saúde (tratamento ambulatorial e número total de dias, visitas a departamentos de psiquiatria, psicologia, atenção primária e pronto-socorro), em relação ao ano anterior.

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

A amostra brasileira incluiu 396 pacientes com TDM de instituições públicas e privadas. O tamanho da amostra do estudo TRAL foi calculado visando à representatividade da região (América Latina), e não de cada país, no caso, o Brasil.

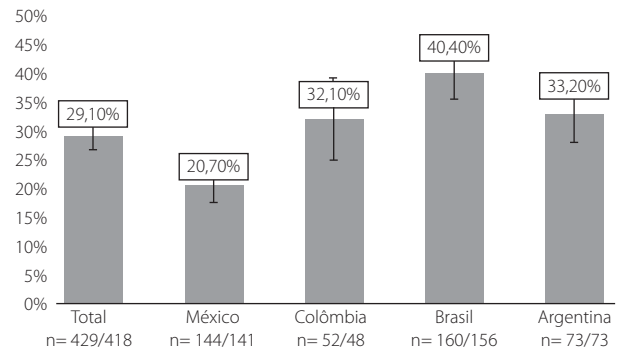
As variáveis quantitativas foram resumidas como média, mediana, desvio-padrão mínimo e máximo, e as variáveis qualitativas foram resumidas como frequência absoluta e porcentagem, em geral e por subgrupos com DRT e sem DRT.

A prevalência de DRT entre os pacientes com TDM foi resumida por frequência absoluta e porcentagem com o intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fischer foi usado para comparar variáveis categóricas entre os subgrupos com DRT e sem DRT, enquanto o teste t para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou testes ANOVA/Kruskal-Wallis foram usados para comparar as variáveis contínuas entre esses dois subgrupos. Não houve imputação de dados ausentes. A significância estatística foi estabelecida em 5%. A análise estatística foi realizada usando o SAS® (versão 9.4, SAS Institute Inc, Cary).

## Resultados

### Caracterização epidemiológica geral – América Latina

Em geral, 1.475 pacientes com TDM foram incluídos nos quatro países da América Latina, dos quais 396 (26,8%) foram originados no Brasil. Aproximadamente 89% dos pacientes com TDM estavam em tratamento no momento da consulta do estudo (91,4% no Brasil). A DRT foi identificada em 429 pacientes, representando 29,1% dos pacientes da América Latina com TDM (IC 95%: 26,8%-31,4%). A prevalência de DRT no Brasil correspondeu a 40,4% (IC 95%: 35,6%-45,2%) – Figura 1. Esses resultados foram publicados anteriormente, mas são essenciais para enquadrar a prevalência brasileira na América Latina.



**Figura 1.** Prevalência de DRT em geral e entre pacientes tratados nos países do estudo TRAL.

No total, 27,1% dos pacientes que compareceram a um serviço privado na América Latina tinham DRT, enquanto 31,1% dos pacientes no serviço público apresentavam DRT. No Brasil, a maioria dos pacientes com DRT (44,6%) foi acompanhada no serviço público, em comparação aos serviços privados (16,7%) – ver a Tabela Suplementar 1.

### Características sociodemográficas e clínicas – Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL

A idade média dos pacientes com TDM correspondeu a 46,7 ( $\pm 13,7$ ) anos e 79,8% eram do sexo feminino (Tabela 2). Aproximadamente 44% dos pacientes eram casados ou estavam em um relacionamento consensual e mais de 78% dos pacientes tinham  $\geq 10$  anos de educação formal. A idade média foi maior em pacientes com DRT que naqueles sem DRT (48,6 *versus* 44,5 anos, respectivamente;  $p = 0,0502$ ). Um estado divorciado/separado foi mais prevalente em pacientes com DRT que em pacientes sem DRT (20,8% *versus* 13,3%,  $p = 0,027$ ). A proporção de pacientes com  $\geq 10$  anos de educação formal foi maior em pacientes sem DRT que naqueles com DRT (83,7% *versus* 71,2%,  $p = 0,004$ ). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre pacientes com e sem DRT em relação ao gênero ( $p > 0,05$ ).

Em geral, os pacientes com TDM no Brasil apresentaram uma pontuação média na MADRS de 24,2, e 18,4% foram classificados como portadores de depressão grave (MADRS  $\geq 35$ ) – Tabela 3. A pontuação média na MADRS foi mais baixa para pacientes sem DRT (23,3), em comparação com pacientes com DRT (29,9). A vasta maioria dos pacientes com DRT (89,4%) apresentava depressão moderada a grave.

De acordo com o MINI, pacientes sem DRT tinham menor probabilidade de apresentar um episódio depressivo maior atual (85,2% *versus* 93,8%) ou recorrente (44,9% *versus* 64,4%) que pacientes com DRT. Além disso, o risco de suicídio atual (28,4% *versus* 53,8%) e as tentativas de suicídio durante toda a vida (22,9% *versus* 35,0%) foram menores em pacientes sem DRT.

Em relação a comorbidades psiquiátricas na amostra de TDM, avaliadas pelo MINI (Tabela 3), as mais frequentes foram transtorno de ansiedade generalizada (35,1%), agorafobia

atual (18,4%) e transtorno de ansiedade social atual (17,7%). Os menos frequentes foram transtornos alimentares, anorexia

nervosa (0,3%) e bulimia nervosa (1,8%), assim como transtorno de personalidade antissocial (1,8%).

**Tabela 2.** Características sociodemográficas dos pacientes com TDM, em geral e por DRT (pacientes com DRT *versus* sem DRT) – Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL

	TDM (n = 396)	Não DRT (n = 236)	DRT (n = 160)	Valor de p
Idade (anos), média ± DP	46,7 ± 13,7	45,5 ± 14,6	48,6 ± 12,0	0,0502 *
Sexo feminino	551 (79,8%)	432 (76,7%)	119 (84,4%)	0,0618 †
Estado civil				
Solteiro	126 (32,1%)	72 (30,9%)	54 (34,0%)	0,0274 †
Casado/união consensual	173 (44,1%)	116 (49,8%)	57 (35,8%)	
Divorciado/ separado	64 (16,3%)	31 (13,3%)	33 (20,8%)	
Viúvo	29 (7,4%)	14 (6,0%)	15 (9,4%)	
Ausente	4	3	1	
Anos de educação formal				
0	1 (0,3%)	0	1 (0,6%)	0,0043 †
1-4 anos	24 (6,2%)	14 (6,0%)	10 (6,4%)	
5-9 anos	58 (14,9%)	24 (10,3%)	34 (21,8%)	
10-12 anos	111 (28,5%)	63 (27,0%)	48 (30,8%)	
≥13 anos	195 (50,1%)	132 (56,7%)	63 (40,4%)	
Ausente	7	3	4	

Exceto quando indicado de outro modo, os dados são expressos como número e porcentagem. Os valores de p expressam as comparações de DRT *versus* não DRT. TDM: transtorno depressivo maior; DRT: depressão resistente ao tratamento.

\* Mann-Whitney. † Qui-quadrado.

**Tabela 3.** Análise descritiva da gravidade da depressão e comorbidades psiquiátricas – Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL

	TDM (n = 396)	Não DRT (n = 236)	DRT (n = 160)
<b>Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS)</b>			
Pontuação média ± DP	24,2 ± 11,3	20,2 ± 11,7	29,9 ± 7,6
<b>Pontuações de corte</b>			
Ausência de sintomas (0-6)	36 (9,1%)	36 (15,3%)	0 (0,0%)
Depressão leve (7-19)	93 (23,5%)	76 (32,2%)	17 (10,6%)
Depressão moderada (20-34)	194 (49,0%)	94 (39,8%)	100 (62,5%)
Depressão grave (35-60)	73 (18,4%)	30 (12,7%)	43 (26,9%)
<b>MINI International Neuropsychiatric Interview 7.0.2 (MINI)</b>			
<b>Transtorno depressivo maior</b>			
Satisfaz critérios			
Atual (2 semanas)	351 (88,6%)	201 (85,2%)	150 (93,8%)
Pregresso	242 (61,1%)	160 (67,8%)	82 (51,3%)
Recorrente	209 (52,8%)	106 (44,9%)	103 (64,4%)
<b>Risco de suicídio</b>			
Satisfaz critérios			
Atual (último mês)	153 (38,6%)	67 (28,4%)	86 (53,8%)
Tentativa durante a vida	110 (27,8%)	54 (22,9%)	56 (35,0%)
Baixo	89 (22,5%)	42 (17,8%)	47 (29,4%)
Moderado	16 (4,0%)	7 (3,0%)	9 (5,6%)
Alto	92 (23,2%)	44 (18,6%)	48 (30,0%)

	TDM (n = 396)	Não DRT (n = 236)	DRT (n = 160)
<b>Transtorno de comportamento suicida</b>			
Satisfaz critérios			
Atual	40 (10,1%)	21 (8,9%)	19 (11,9%)
Em remissão inicial	26 (6,6%)	12 (5,1%)	14 (8,8%)
<b>Transtorno de pânico</b>			
Satisfaz critérios			
Atual (último mês)	59 (14,9%)	31 (13,1%)	28 (17,5%)
Vitalício	104 (26,3%)	49 (20,8%)	55 (34,4%)
<b>Agorafobia</b>			
Satisfaz critérios			
Atual	73 (18,4%)	28 (11,9%)	45 (28,1%)
<b>Transtorno de ansiedade social (fobia social)</b>			
Satisfaz critérios			
Atual (último mês)	70 (17,7%)	29 (12,3%)	41 (25,6%)
<b>Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)</b>			
Satisfaz critérios			
Atual (último mês)	28 (7,1%)	8 (3,4%)	20 (12,5%)
<b>Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)</b>			
Satisfaz critérios			
Atual (último mês)	35 (8,8%)	17 (7,2%)	18 (11,3%)
<b>Transtorno de uso de álcool</b>			
Satisfaz critérios			
Últimos 12 meses	17 (4,3%)	7 (3,0%)	10 (6,3%)
<b>Transtorno de uso de substância (não álcool)</b>			
Satisfaz critérios			
Últimos 12 meses	8 (2,0%)	2 (0,8%)	6 (3,8%)
<b>Anorexia nervosa</b>			
Satisfaz critérios			
Atual (últimos 3 meses)	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0
<b>Bulimia nervosa</b>			
Satisfaz critérios			
Atual (últimos 3 meses)	7 (1,8%)	2 (0,8%)	5 (3,1%)
<b>Transtorno de compulsão alimentar</b>			
Satisfaz critérios			
Atual (últimos 3 meses)	17 (4,3%)	12 (5,1%)	5 (3,1%)
<b>Transtorno de ansiedade generalizada</b>			
Satisfaz critérios			
Atual (últimos 6 meses)	139 (35,1%)	65 (27,5%)	74 (46,3%)
<b>Transtorno de personalidade antissocial</b>			
Satisfaz critérios			
Vitalício	7 (1,8%)	5 (2,1%)	2 (1,3%)

Exceto quando indicado de outro modo, os dados são expressos como número e porcentagem.



Em termos da população latino-americana em geral, a idade média ao diagnóstico correspondeu a 37,9 ( $\pm 15,1$ ) anos e a duração geral do TDM correspondeu a 7,5  $\pm$  9,5 anos, com uma duração significativamente maior ( $p < 0,0001$ ) em pacientes com DRT (11,2  $\pm$  10,4 *versus* 5,9  $\pm$  8,7) – Tabela 4. Quase 10% dos pacientes tinham sido hospitalizados no ano anterior em decorrência de TDM. O número médio de hospitalizações no ano anterior correspondeu a 1,2 ( $\pm 0,59$ ), com duração média de 14,0 ( $\pm 23,6$ ) dias.

Metade (50,2%) dos pacientes com TDM apresentava pelo menos uma morbidade clínica. Essa proporção foi significativamente maior entre os pacientes com DRT (63,6% *versus* 44,7% em pacientes sem DRT,  $p < 0,0001$ ). Condições cardiovasculares (43,0%) e endócrinas (41,6%) foram as mais frequentes entre os pacientes com TDM. Foram encontradas diferenças significativas entre pacientes com DRT e sem DRT para doenças cardiovasculares ( $p = 0,0008$ ), digestivas ( $p = 0,0450$ ), endocrinológicas ( $p = 0,0068$ ), geniturinárias ( $p = 0,0450$ ) e musculoesqueléticas ( $p = 0,0339$ ), com

pacientes com DRT apresentando maiores proporções em comparação àqueles sem DRT (Tabela 4).

Fadiga e diminuição da energia (89,2%), sentimentos persistentes de tristeza, ansiedade e vazio (89,0%) e perda do interesse em atividades ou *hobbies* (86,3%) foram os sintomas relatados com mais frequência em pacientes com TDM (Tabela 4). Os pacientes com DRT apresentaram proporções significativamente maiores de sintomatologia em comparação àqueles sem DRT ( $p < 0,05$ ). As diferenças mais notáveis ocorreram para sentimentos persistentes de tristeza, ansiedade ou “vazio”, sentimentos de desesperança e/ou pessimismo, perda de interesse em atividades ou *hobbies* que antes eram agradáveis, fadiga e diminuição da energia, dificuldade para se concentrar, lembrar-se de detalhes e tomar decisões, ideias de suicídio, tentativas de suicídio e dores fortes ou fracas persistentes, cefaleias, câibras ou problemas digestivos que não melhoram mesmo com o tratamento ( $p < 0,0001$ ). A proporção de pacientes com sintomas atuais foi significativamente maior ( $p < 0,0001$ ) em pacientes com DRT (99,8%) que naqueles sem DRT (90,3%).

**Tabela 4.** Características clínicas de pacientes com TDM na América Latina, em geral e por DRT (pacientes com DRT *versus* sem DRT) – Amostra do estudo TRAL (LatAm)

	TDM (n = 1475)	Não DRT (n = 1046)	DRT (n = 429)	Valor de p
Idade ao diagnóstico (anos), média $\pm$ DP	37,9 $\pm$ 15,1	38,16 $\pm$ 15,5	37,29 $\pm$ 14,02	0,597 *
Duração da doença TDM (anos), média $\pm$ DP	7,47 $\pm$ 9,48	5,99 $\pm$ 8,68	11,12 $\pm$ 10,35	<0,001 *
Hospitalização decorrente de TDM (último ano), n (%)	142 (9,6%)	100 (9,6%)	42 (9,8%)	0,892 †
Número de hospitalizações (último ano), média $\pm$ DP	1,20 $\pm$ 0,59	1,20 $\pm$ 0,55	1,21 $\pm$ 0,68	0,589 *
Número de dias de hospitalização (último ano), média $\pm$ DP	20,78 $\pm$ 23,60	19,88 $\pm$ 22,90	22,88 $\pm$ 25,55	0,769 *
Comorbidades, n (%)	741 (50,2%)	468 (44,7%)	273 (63,6%)	<0,001 †
Respiratórias †	90 (12,2%)	55 (11,8%)	35 (12,8%)	0,675 †
Cardiovasculares †	318 (43,0%)	179 (38,3%)	139 (50,9%)	0,001 †
Digestivas †	168 (22,7%)	95 (20,3%)	73 (26,7%)	0,045 †
Endócrinas	308 (41,6%)	177 (37,8%)	131 (48,0%)	0,007 †
Geniturinárias †	108 (14,6%)	55 (11,8%)	53 (19,4%)	0,005 †
Hematopoiéticas †	41 (5,5%)	23 (4,9%)	18 (6,6%)	0,339 †
Musculoesqueléticas †	174 (23,5%)	98 (21,0%)	76 (27,8%)	0,034 †
Neurológicas †	179 (24,2%)	113 (24,2%)	66 (24,2%)	0,995 †
Órgãos dos sentidos †	63 (8,5%)	41 (8,8%)	22 (8,1%)	0,735 †
Pele e anexos †	57 (7,7%)	38 (8,1%)	19 (7,0%)	0,562 †
<b>Estado de doença atual</b>				
Sentimentos persistentes de tristeza, ansiedade ou “vazio”, n (%)	1313 (89,0%)	890 (85,1%)	423 (98,6%)	<0,001 †
Sentimentos de falta de esperança e/ou pessimismo, n (%)	1192 (80,8%)	803 (76,8%)	389 (90,7%)	<0,001 †
Sentimentos de culpa, desvalorização e/ou desamparo, n (%)	1149 (77,9%)	793 (75,8%)	356 (83,0%)	0,003 †
Irritabilidade, inquietação, n (%)	1105 (75,2%)	757 (72,6%)	348 (81,5%)	<0,001 †
Perda de interesse em atividades ou <i>hobbies</i> antes agradáveis, incluindo sexo, n (%)	1273 (86,3%)	863 (82,5%)	410 (95,6%)	<0,001 †
Fadiga e diminuição da energia, n (%)	1316 (89,2%)	901 (86,1%)	415 (96,7%)	<0,001 †

	TDM (n = 1475)	Não DRT (n = 1046)	DRT (n = 429)	Valor de p
Dificuldade para se concentrar, lembrar de detalhes e tomar decisões, n (%)	1214 (82,3%)	819 (78,3%)	395 (92,1%)	†
Insônia, despertar precoce ou sono excessivo, n (%)	1123 (76,2%)	767 (73,4%)	356 (83,0%)	†
Alimentação excessiva ou perda do apetite, n (%)	1000 (67,8%)	677 (64,7%)	323 (75,3%)	<0,001 †
Ideias de suicídio, tentativas de suicídio, n (%)	426 (28,9%)	260 (24,9%)	166 (38,7%)	<0,001 †
Dores fortes ou fracas persistentes, cefaleias, câibras ou problemas digestivos que não melhoram, mesmo com tratamento, n (%)	707 (47,9%)	463 (44,3%)	244 (56,9%)	<0,001 †
Estimulação do nervo vago (ENV) no episódio depressivo atual, n (%)	25 (1,7%)	21 (2,0%)	4 (0,9%)	0,146 †
Tratamento com estimulação cerebral profunda (ECP) no episódio depressivo atual, n (%)	27 (1,8%)	22 (2,1%)	5 (1,2%)	0,222 †
Estado atual, n (%)				<0,001 †
Assintomático	102 (6,9%)	101 (9,7%)	1 (0,2%)	
Sintomático	1373 (93,1%)	945 (90,3%)	428 (99,8%)	

Exceto quando indicado de outro modo, os dados são expressos como número e porcentagem. Os valores de p expressam as comparações de DRT versus não DRT.

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

\* Mann-Whitney. † Qui-quadrado.

### Utilização de recursos de saúde – Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL

A maioria (77,5%) dos pacientes com TDM compareceu a atendimento ambulatorial (não DRT: 72,5%; DRT: 85,0%), dos quais 45,0% tinham recebido até sete dias de atendimento no ano anterior. O número médio de visitas de emergência no ano anterior correspondeu a  $0,39 \pm 1,8$ ; esse número foi maior entre pacientes com DRT ( $0,55 \pm 2,3$ ). O número médio

de consultas psiquiátricas correspondeu a 5,2, que foi muito maior entre pacientes com DRT que em pacientes sem DRT (8,5 versus 2,5, respectivamente). O custo médio anual da consulta de psiquiatria foi de USD 82, enquanto o custo médio anual da consulta de psicologia foi de USD 217 (Tabela 5). As possíveis explicações estão relacionadas a diferenças de pagamento conjunto de consultas com psiquiatras e psicólogos, e psicólogos foram mais consultados em serviços privados.

**Tabela 5.** Análise descritiva da utilização de recursos de saúde no ano anterior entre pacientes com TDM (em geral e DRT versus não DRT) – Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL

	TDM (n = 396)	Não DRT (n = 236)	DRT (n = 160)
<b>Tratamento ambulatorial, N (%)</b>			
Não	89 (22,5%)	65 (27,5%)	24 (15,0%)
Sim	307 (77,5%)	171 (72,5%)	136 (85,0%)
<b>Número de dias (tratamento ambulatorial), N (%)</b>			
7 dias	138 (45,0%)	105 (61,4%)	33 (24,3%)
30 dias	89 (29,0%)	34 (19,9%)	55 (40,4%)
60 dias	23 (7,5%)	12 (7,0%)	11 (8,1%)
90 dias	50 (16,3%)	16 (9,4%)	34 (25,0%)
>90 dias	7 (2,3%)	4 (2,3%)	3 (2,2%)
Total	307	171	136
Valores ausentes	0	0	0
<b>Número de visitas ao pronto-socorro</b>			
N	290	162	128
Média ± DP	$0,39 \pm 1,8$	$0,25 \pm 1,3$	$0,55 \pm 2,3$
<b>Número de consultas psiquiátricas</b>			
N	302	167	135
Média ± DP	$5,21 \pm 5,9$	$2,54 \pm 3,7$	$8,51 \pm 8,9$



<b>Custo das consultas (\$ USD)</b>			
N	197	100	97
Média ± DP	82,56 ± 222,6	82,72 ± 67,1	82,39 ± 310,7
<b>Número de consultas com psicólogo</b>			
N	274	150	124
Média ± DP	2,58 ± 8,4	2,28 ± 7,7	2,94 ± 9,1
<b>Custo das consultas (\$ USD)</b>			
N	33	20	13
Média ± DP	217,91 ± 435,0	209,60 ± 290,8	230,69 ± 608,6
<b>Número de consultas — outros especialistas</b>			
N	276	151	125
Média ± DP	2,20 ± 6,2	1,18 ± 2,7	3,42 ± 8,7
<b>Custo das consultas (\$ USD)</b>			
N	54	15	39
Média ± DP	29,83 ± 91,1	78,67 ± 150,9	11,05 ± 43,4
<b>Número de consultas de atenção primária</b>			
N	270	148	122
Média ± DP	0,58 ± 2,35	0,55 ± 2,18	0,62 ± 2,55
<b>Custo das consultas (\$ USD)</b>			
N	31	15	16
Média ± DP	19,39 ± 60,1	6,73 ± 25,8	31,25 ± 79,3
<b>Número de consultas com outros profissionais de saúde</b>			
N	274	152	122
Média ± DP	0,66 ± 3,98	0,42 ± 3,05	0,96 ± 4,89
<b>Custo das consultas (\$ USD)</b>			
N	15	4	11
Média ± DP	129,33 ± 208,5	175,00 ± 150,0	112,73 ± 230,2
<b>Número de consultas para tratamentos Não farmacêuticos</b>			
N	270	150	120
Média ± DP	0,03 ± 0,39	0,00 ± 0,0	0,08 ± 0,6
<b>Custo das consultas (\$ USD)</b>			
N	1	0	1
Média ± DP	0,00 ± 0,0	-	0,00 ± 0,0

DP: desvio-padrão; TDM: transtorno depressivo maior; DRT: depressão resistente ao tratamento.

## Discussão

O estudo TRAL forneceu um quadro epidemiológico amplo do TDM na América Latina, com foco na DRT, uma condição para a qual os dados são escassos. Este trabalho relata a caracterização epidemiológica do subgrupo brasileiro.

O Brasil exibiu a maior prevalência de DRT (40%) entre pacientes com TDM em comparação aos outros três países participantes. Esse achado é coerente com relatos anteriores sobre transtornos depressivos na região da América Latina (Kessler & Bromet, 2013; Silva *et al.*, 2014; Zaccarelli-Magalhães *et al.*, 2018). A prevalência do TDM nos serviços de emergência

da região foi estimada entre 23%-35% (Castilla-Puentes *et al.*, 2008). A alta prevalência de DRT observada no TRAL também corrobora os dados obtidos em grandes estudos internacionais como o STAR-D (Gaynes *et al.*, 2009; Rush *et al.*, 2006; Novick *et al.*, 2005), tanto para o Brasil quanto para a região da América Latina como um todo. O TDM apresentou uma prevalência vitalícia de 16,9% no Brasil *versus* uma prevalência vitalícia média de 9,2% na América Latina, de acordo com o relatório da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) (Kohn, 2013). Isso destaca a dimensão do problema no Brasil.

No subgrupo de pacientes brasileiros, a prevalência de DRT foi muito maior no serviço público que no privado. Isso

pode ser explicado pelo fato de que a maioria dos centros participantes do setor público consiste em centros de pesquisa universitários. Além disso, na amostra brasileira, a predominância de instituições públicas como centros de estudo é mais evidente devido ao contexto de saúde e socioeconômico específico do país.

Os critérios para o diagnóstico de transtornos depressivos constituem um tópico aberto ao debate, especialmente para DRT, o que contribui para a variabilidade substancial na epidemiologia dessa condição, não apenas na América Latina como também no Brasil (Kessler & Bromet, 2013; Silva *et al.*, 2014; Zaccarelli-Magalhães *et al.*, 2018).

Os pacientes com DRT manifestaram apresentações clínicas mais graves, um achado coerente com outros estudos (Kubitz *et al.*, 2013). As pontuações da MADRS mostraram que quase um quinto da amostra apresentava depressão grave, o que é muito significativo. Além disso, a proporção de casos graves em pacientes com DRT corresponde a mais que o dobro, em comparação com pacientes sem DRT.

Também é interessante observar que os pacientes com DRT apresentam menor nível educacional, porém maior prevalência de separados/divorciados, viúvos e solteiros que pacientes sem DRT. Foram observadas diferenças nas comorbidades psiquiátricas entre pacientes com e sem DRT, com transtornos de ansiedade mais predominantes entre pacientes com DRT, um resultado compatível com estudos anteriores (De Carlo *et al.*, 2016). Neste estudo, quase metade dos pacientes com DRT apresentou um transtorno de ansiedade generalizada. Curiosamente, embora o risco de suicídio seja mais elevado na DRT, o transtorno de comportamento suicida parece ser maior em pacientes sem DRT. Pesquisas anteriores sugerem que a comorbidade de depressão e ansiedade é um indicador de prognóstico desfavorável e está associada a casos mais complexos (Coplan *et al.*, 2015), o que não é coerente com estes resultados.

A literatura sugere que a DRT está associada a um maior ônus econômico (Whiteford *et al.*, 2013), apesar da variabilidade epidemiológica mundial (Ferrari *et al.*, 2013). Os pacientes com DRT tiveram maior número de consultas e custos associados que pacientes sem DRT, um achado coerente com outras pesquisas sobre o ônus econômico da doença (Amos *et al.*, 2018; Chow *et al.*, 2019; Crown *et al.*, 2002; Fujii *et al.*, 2012; Johnston *et al.*, 2019; Mrazek *et al.*, 2014). O número de hospitalizações também foi maior entre pacientes com DRT, corroborando estudos anteriores (Jaffe *et al.*, 2019; Kubitz *et al.*, 2013; Lepine *et al.*, 2012). Curiosamente, pacientes sem DRT tiveram maior número de consultas que pacientes com DRT. Isso sugere que os pacientes com DRT provavelmente são mais propensos a perder consultas, afetando negativamente os resultados do tratamento e o acompanhamento clínico. Uma grande lacuna no tratamento do TDM na América Latina, que correspondia a 62,6% em 2013 (Kohn, 2013),

sugere a importância do fornecimento de cuidados de saúde a esses pacientes.

Esforços importantes foram dedicados à implementação de um plano nacional para a saúde mental no Brasil. A PNS 2013 relatou que 58% dos pacientes diagnosticados com depressão foram tratados em serviços de saúde públicos. Apenas metade recebeu a medicação necessária do Sistema Nacional de Saúde (Brasil, 2016). Um levantamento nacional conduzido no Brasil em 2012 revelou uma prevalência de TDM de 17,2%, com 28,1% dos pacientes com um diagnóstico confirmado e 15,6% em uso de medicamentos prescritos para essa condição (Fujii *et al.*, 2012). Como em outros países da América Latina, os pacientes brasileiros com problemas de saúde mental raramente procuram ajuda profissional (Fujii *et al.*, 2012). Isso representa um forte contraste com contextos socioeconômicos semelhantes, porém com menor prevalência de TDM, em que a busca de auxílio é comum (Andrade *et al.*, 2012). As futuras estratégias para cuidados de saúde devem considerar a importância de um monitoramento atento e oferecer suporte aos pacientes com DRT, uma vez que essa condição acarreta um ônus significativo, aumentando dramaticamente o risco de suicídio.

O estudo reflete uma grande variedade de contextos, de hospitais e clínicas públicos a privados, tanto no contexto geral quanto no psiquiátrico. O uso de medidas diagnósticas sistemáticas e padronizadas (como o MINI) confere alguma robustez em relação ao diagnóstico de TDM. Uma limitação do estudo consiste no fato de que o subgrupo brasileiro não foi projetado para análise inferencial e comparações entre os grupos (DRT *versus* não DRT). Apesar de apresentarem uma natureza comparativa, os resultados apresentados aqui para o subgrupo brasileiro foram baseados simplesmente em uma análise descritiva e, portanto, generalizações devem ser feitas com cautela.

Os achados do TRAL (Soares *et al.*, 2021) são relevantes para todas as partes interessadas e responsáveis pela tomada de decisão em saúde e devem ser considerados nas discussões de saúde pública relativas à prevenção ou ao manejo da DRT. As evidências do mundo real estão se tornando cada vez mais importantes e este estudo fornece dados valiosos nesse contexto.

## Conclusões

A DRT é muito prevalente entre pacientes com TDM no Brasil. Isso acarreta um ônus econômico e social desproporcional a todas as partes interessadas nos sistemas de saúde, pacientes e suas famílias. Os esforços devem ser voltados para a redução do ônus dessa condição no Brasil, melhorando os tratamentos e garantindo que todos os pacientes sejam monitorados com atenção por especialistas. O diagnóstico oportuno também é essencial para interromper a progressão da doença e reduzir o ônus global para a sociedade. As pesquisas futuras devem empregar uma amostra probabilística representativa do contexto brasileiro para garantir a generalização dos resultados.

## Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer aos nossos pacientes e suas famílias 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 para análise estatística no TRAL, com financiamento da Janssen LatAm.

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

## Referências bibliográficas

- 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.
- Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, et al. Mental disorders in megacities: Findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS One*. 2012;7.
- 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.
- Brasil. Ministério da Saúde. Saúde mental no SUS: Cuidado em Liberdade, Defesa de Direitos e Rede de Atenção Psicossocial. Relatório de gestão 2011-2015. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016.
- 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.
- Castilla-Puentes R, Secin R, Grau A, Galeno R, Feijó 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 J, 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.
- 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.
- Coplan JD, Aaronson CJ, Panthangi V, Kim Y. Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches. *World J Psychiatry*. 2015;5:366.
- 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.
- Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: A systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*. 2013;43:471-81.
- 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.
- Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What Did STAR\*D Teach Us? Results From a Large-Scale, Practical, Clinical Trial for Patients With Depression. *Psychiatr Serv*. 2009;60:1439-45.
- 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.
- 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.
- Kubitz N, Mehra M, Potluri RC, Garg N, Cossrow N. Characterization of Treatment Resistant Depression Episodes in a Cohort of Patients from a US Commercial Claims Database. *PLoS One*. 2013;8:1-9.
- Lepine BA, Moreno RA, Campos RN, Couttolenc BF. Treatment-resistant depression increases health costs and resource utilization. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34:379-88.
- 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.
- Novick JS, Stewart JW, Wisniewski SR, Cook IA, Manev R, Nierenberg AA, et al. Clinical and Demographic Features of Atypical Depression in Outpatients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1002-11.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
- Sheehan D V., Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, et al. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry*. 1997;12:232-41.
- Silva MT, Galvao TF, Martins SS, Pereira MG. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: A systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Psiquiatr*. 2014;36:262-70.
- 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.
- Thase M, Connolly R. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression. UpToDate. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-choosing-treatment-for-resistant-depression#H925759895>. Accessed on: Aug 14, 2019.
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382:1575-86.
- World Health Organization (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017.
- Zaccarelli-Magalhães J, Fukushima AR, Ricci EL, Spinosa HDS. Novas tendências do uso da cetamina nos transtornos de depressão: implicações no desenvolvimento da pro gênie. *Cad Pós-Graduação Em Distúrbios Do Desenvol*. 2018;18.

**Tabela suplementar 1.** Prevalência de depressão resistente ao tratamento (DRT) entre pacientes com TDM, em geral e análise por tipo de centros de tratamento – Amostra do estudo TRAL (LatAm)

	n (%) - [IC]
<b>Amostra do estudo TRAL</b>	<b>1.475</b>
DRT entre pacientes com TDM na América Latina por tipo de serviço na região	
Privado	202 (27,1%) – [23,9%; 30,3%]
Público	227 (31,1%) – [27,8%; 34,5%]
<b>Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL</b>	
TDM	396
DRT	160
DRT entre pacientes com TDM por serviço privado e público no Brasil	
Privado	10 (16,7%) – [7,2%; 26,1%]
Público	150 (44,6%) – [39,3%; 50,0%]
DRT entre pacientes com TDM por centro de tratamento específico	
Hospital geral	80 (69,6%) – [61,2%; 78,0%]
Hospital psiquiátrico geral	14 (35,0%) – [20,2%; 49,8%]
Centro clínico privado	10 (16,7%) – [7,2%; 26,1%]
Centro clínico psiquiátrico privado	-
Instituição psiquiátrica privada	-
Hospital público	-
Centro clínico psiquiátrico público	56 (30,9%) – [24,2%; 37,7%]
Hospital psiquiátrico público	-

Os dados são expressos como número absoluto (porcentagem) e intervalos de confiança de 95% (Soares *et al.*, 2021).

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