

SAÚDE MENTAL

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e
Cuidado na Sociedade Moderna

Capítulo 36

Edição XXX

DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO NO TDM: PAPEL DA NEUROMODULAÇÃO NA PRÁTICA CONTEMPORÂNEA

HELENA MURILLO BOESCHE¹
SOFIA DE BARROS QUIJANO¹
ISABELLA BEATRICE SCHRODER ROESLER¹
LOUISE SELISTRE MORSHBACHER GOMES¹
ÁLVARO RIGHI DE LEONÇO¹
LUÍSA BORDIGNON RAUBER¹
MAURICIO MACHADO RITTER¹

¹Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave: Depressão Resistente; Transtorno Depressivo Maior; Neuromodulação.

DOI:

10.59290/3001385507

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma das principais causas de incapacidade no mundo. Embora o tratamento inicial seja baseado em antidepressivos e psicoterapia, cerca de 30% dos pacientes não apresentam resposta clínica adequada, evoluindo para quadros de Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) (SAELEN *et al.*, 2024). A DRT é definida como a ausência de resposta satisfatória após duas tentativas terapêuticas adequadas e apresenta maior gravidade clínica, recorrência dos episódios e aumento do risco de suicídio (SAELEN *et al.*, 2024).

A fisiopatologia da depressão envolve alterações em circuitos córtico-límbicos relacionados à regulação do humor, cognição e processamento emocional, além de mecanismos associados à neuroplasticidade, neuroinflamação e conectividade cerebral (IDLETT-ALI *et al.*, 2023). Nesse contexto, a neuromodulação tem emergido como uma estratégia terapêutica promissora por atuar diretamente sobre essas redes neurais disfuncionais (IDLETT-ALI *et al.*, 2023). Entre as principais técnicas utilizadas destacam-se a eletroconvulsoterapia (ECT), a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) e a estimulação do nervo vago (VNS), que vêm demonstrando eficácia especialmente em pacientes refratários aos tratamentos convencionais (KRITZER *et al.*, 2023). Além disso, avanços recentes em neuroimagem e conectômica têm contribuído para o desenvolvimento de abordagens mais individualizadas (IDLETT-ALI *et al.*, 2023).

O objetivo deste estudo foi analisar o papel e os efeitos dos tratamentos de neuromodulação, como a eletroconvulsoterapia (ECT), a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a

estimulação do nervo vago (VNS), para a depressão resistente ao tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada por meio de pesquisas nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO e *Open Evidence*. A busca por referencial teórico ocorreu utilizando os seguintes descritores em saúde: “*neuromodulation*”, “*depression*”, “*electroconvulsive therapy*”, “*transcranial magnetic stimulation*”, “*vagus nerve stimulation*” e “*treatment-resistant depression*”. Foram incluídos artigos científicos recentes, compreendendo revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos, além de estudos prospectivos que abordavam a depressão resistente ao tratamento e as técnicas contemporâneas de neuromodulação aplicadas a esses casos.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos idiomas inglês e português e que abordassem diretamente o impacto funcional, clínico e neurobiológico das técnicas de ECT, rTMS, VNS, DBS e de tecnologias emergentes no Transtorno Depressivo Maior refratário, com disponibilização na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada ou que não atendiam aos demais critérios de seleção.

Após a seleção criteriosa, os artigos restantes foram submetidos a uma leitura minuciosa para a extração e coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: as bases neurobiológicas e conceitos clínicos da depressão resistente, os fatores associados e a comparação das diferentes técnicas de neuromodulação aplicadas na prática clínica e psiquiátrica contemporânea.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bases neurobiológicas da depressão

A depressão é caracterizada pelo comprometimento patológico da atividade e conectividade de circuitos emocionais distribuídos, com destaque para a desregulação da rede fronto-límbica. Na DRT, o acoplamento funcional onde o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) exerce controle sobre estruturas límbicas encontra-se hipoativo. Estudos revelam reduções volumétricas no hipocampo e amígdala, além de falhas na neuroplasticidade sináptica e presença de um estado inflamatório crônico de baixo grau.

Depressão resistente ao tratamento

A depressão resistente ao tratamento (DRT) representa um dos maiores desafios na prática psiquiátrica contemporânea, caracterizando-se por uma morbidade e mortalidade desproporcionais e sendo responsável por mais da metade dos custos globais atribuídos ao transtorno depressivo maior (TDM). Estima-se que pelo menos 30% das pessoas com depressão que recebem tratamento preencham os critérios para DRT. Esta condição está frequentemente associada a quadros graves e recorrentes, exigindo uma abordagem clínica minuciosa e a busca por estratégias terapêuticas avançadas, como o uso de técnicas de neuromodulação.

Definição e critérios

Atualmente, não existe uma definição de consenso universalmente aceita e validada para a DRT, o que muitas vezes resulta em heterogeneidade nas amostras clínicas e em dificuldades para estimar sua prevalência com precisão (MCINTYRE *et al.*, 2023). No entanto, a definição mais amplamente adotada e utilizada por agências regulatórias, como a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos e a *European Medicines*

Agency (EMA), caracteriza a DRT como a falha em responder a dois ou mais ensaios adequados de tratamento antidepressivo, considerando doses, duração e adesão adequadas. Diferente da FDA, a EMA especifica explicitamente que os antidepressivos que falharam podem pertencer à mesma classe ou a diferentes classes de mecanismos de ação.

Na literatura científica, vários modelos hierárquicos e de estadiamento foram propostos para caracterizar a resistência de maneira mais detalhada. O modelo de Thase e Rush, amplamente citado, estabelece a resistência ao longo de um *continuum* (estágios I a V), que progride desde a falha com uma ou mais classes de antidepressivos, passando pelo uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), até a não resposta à eletroconvulsoterapia (ECT). Outros modelos mais multidimensionais incluem o *Maudsley Staging Model* (MSM), que avalia não apenas as falhas terapêuticas, mas também a gravidade dos sintomas e a duração do episódio, e a Medida Holandesa (DM-TRD), que incorpora ao estadiamento o comprometimento funcional, comorbidades e a presença de estressores psicossociais.

Na prática clínica, estabelecer o critério de DRT também exige que a "pseudo-resistência" seja descartada. A pseudo-resistência pode ocorrer devido a diagnósticos imprecisos (como episódios de um transtorno bipolar subjacente não diagnosticado), ensaios de tratamento com dosagem ou tempo insuficientes e a não adesão do paciente à medicação prescrita (LAM *et al.*, 2024).

Fatores associados

A progressão para a DRT e a resposta atenuada aos antidepressivos estão associadas a uma confluência de fatores sociodemográficos, clínicos e contextuais.

Do ponto de vista sociodemográfico, uma idade mais avançada tem sido associada à falha em múltiplos tratamentos com antidepressivos monoaminérgicos. Fatores ligados à posição socioeconômica, como menor renda, menor nível de escolaridade e o desemprego, também aumentam significativamente a propensão à resistência terapêutica.

No aspecto clínico e psiquiátrico, uma maior gravidade inicial dos sintomas e uma maior duração do episódio depressivo são fatores de risco fortemente replicados para a DRT. Certas características fenomenológicas, como a presença de sintomas psicóticos, anedonia severa, sintomas ansiosos acentuados e déficits cognitivos persistentes estão associadas a menores probabilidades de remissão com os tratamentos convencionais. Adicionalmente, populações com DRT possuem uma taxa muito superior de comorbidades psiquiátricas (incluindo uso de substâncias, transtornos de ansiedade e transtornos de personalidade) e comorbidades físicas (como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica). De fato, a presença de doenças crônicas atua como um fator de risco bidirecional para a DRT.

Fatores ligados a estressores e traumas têm um papel crítico e bem fundamentado no desenvolvimento da DRT. Históricos de experiências adversas na infância (como abuso emocional ou maus-tratos) estão associados a uma maior gravidade da depressão, início precoce e pior eficácia dos antidepressivos ou terapias manuais. Da mesma forma, eventos de estresse agudos ou crônicos ao longo da vida pioram o prognóstico e medeiam uma resposta atenuada às medicações.

Impacto clínico

O impacto clínico da DRT é profundo e multifacetado, impondo um fardo grave tanto para o indivíduo quanto para o sistema de

saúde, e sendo responsável por até 40% a 50% de todos os custos econômicos do TDM.

No âmbito individual, os pacientes com DRT vivenciam grave declínio na qualidade de vida, comprometimento funcional acentuado e dificuldades persistentes nas atividades diárias e no desempenho laboral (levando a altas taxas de absenteísmo). Há ainda evidências de que os déficits cognitivos se mantêm mesmo quando há alguma remissão dos sintomas afetivos, prejudicando ainda mais a funcionalidade. Indivíduos que sofrem de DRT requerem maior número de visitas ambulatoriais e apresentam aumento significativo nas taxas de hospitalizações médicas e psiquiátricas em comparação a pacientes não resistentes.

A morbidade e mortalidade são alarmantes nesta população. O risco de suicídio é desproporcionalmente elevado, com estimativas de que cerca de 30% das pessoas diagnosticadas com DRT tentem o suicídio ao menos uma vez ao longo de suas vidas. Além disso, a associação da DRT com condições clínicas não transmissíveis e com o estilo de vida leva a um aumento no risco de morbidade e mortalidade cardiovascular, limitando severamente a expectativa de vida desses indivíduos.

Diante do sofrimento prolongado dos pacientes e da sobrecarga no sistema de saúde, a DRT representa uma premente prioridade em saúde pública que impulsiona a adoção de estratégias avançadas de resgate terapêutico, sendo a neuromodulação contemporânea (incluindo a ECT, EMT e VNS) um pilar promissor na busca por melhores desfechos clínicos e alívio do sofrimento funcional.

Neuromodulação na prática contemporânea

A neuromodulação consolidou-se como um pilar fundamental para os 30% de pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) que não alcançam a remissão com terapias farma-

cológicas convencionais (MILEV *et al.*, 2016). Estas intervenções visam ao reequilíbrio de circuitos neurais espe-cíficos, como as redes de modo padrão (DMN), executiva central (CEN) e de saliência (SN), que apresentam desregulação funcional na de-pressão resistente.

Eletroconvulsoterapia (ECT)

A ECT permanece como a intervenção mais eficaz e de ação mais rápida para quadros graves e resistentes. Como primeira escolha, é indicada em situações que exigem melhora clínica urgente por gravidade psiquiátrica, risco de suicídio, catatonia, preferência do paciente ou quando os riscos de outros tratamentos superam os da ECT. Como segunda escolha, aplica-se em casos de resistência medicamentosa comprovada, intolerância ou efeitos colaterais de outras terapias ou deterioração progressiva do quadro clínico. Esse tratamento apresenta taxas de remissão entre 48% e 63% em populações com depressão resistente, segundo revisão de Subramanian (2022).

Tecnicamente, a indução de uma convulsão generalizada sob anestesia é necessária para o efeito terapêutico. O uso de estimulação unilateral direita (RUL) e pulsos ultra-breves (0,3 ms) permitiu manter a alta eficácia reduzindo drasticamente os efeitos colaterais cognitivos, como o impacto na memória autobiográfica. Seus mecanismos de ação incluem o aumento da liberação de monoaminas e dessensibilização de receptores, a modulação da neurotransmissão entre GABA e Glutamato, além de alterações em hormônios como prolactina, TRH, CRH e endorfinas. No campo estrutural, a ECT promove o neurotrofismo, aumentando os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o volume de substâncias cinzentas em áreas críticas como o hipocampo e a amígdala (CFM - CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2013).

Estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS)

A rTMS é uma técnica não invasiva que utiliza campos eletromagnéticos para modular a excitabilidade cortical, tendo como alvo principal o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL). Protocolos de alta frequência (10 Hz) no CPFDL esquerdo são excitatórios, enquanto baixa frequência (1 Hz) no CPFDL direito é inibitória (KOUTSOMITROS *et al.*, 2021). Sua principal indicação, aprovada pelo FDA, é para o tratamento de adultos com Transtorno Depressivo Maior (TDM) resistente, caracterizado pela falha de resposta a pelo menos dois tratamentos antidepressivos adequados no episódio atual (HUSSAIN *et al.*, 2024).

A literatura destaca que a eficácia da rTMS é significativamente maior quando aplicada na fase aguda da doença e em pacientes com níveis limitados de resistência (falha em apenas 1 ou 2 esquemas medicamentosos) ou que apresentem resposta parcial a farmacoterapias. Além disso, indivíduos com menos de 65 anos e pacientes com depressão não psicótica tendem a apresentar melhores taxas de resposta. A técnica é frequentemente recomendada como uma alternativa para pacientes que não toleram os efeitos colaterais de outras terapias ou que recusam a ECT devido ao estigma e à necessidade de anestesia geral.

Avanços recentes introduziram a Estimulação Intermitente de Theta-Burst (iTBS), que reduziu o tempo de sessão de 37 para cerca de 3 minutos com eficácia comparável. O protocolo SNT (*Stanford Neuromodulation Therapy*), que utiliza iTBS acelerada e guiada por neuroimagem, demonstrou taxas de remissão significativas em apenas cinco dias. Ao contrário da ECT, a rTMS não prejudica a cognição e pode até melhorar funções executivas, atenção e memória de trabalho (YILDIZ *et al.*, 2023).

Estimulação do nervo vago (VNS)

A VNS envolve a implantação cirúrgica de um gerador de pulsos que estimula o nervo vago cervical esquerdo. É aprovada pelo FDA especificamente para adultos com depressão crônica ou recorrente que falharam em quatro ou mais tratamentos antidepressivos. O estudo RECOVER mostrou que a VNS promove melhoras clínicas persistentes e significativas na qualidade de vida e na resposta parcial ao longo de 12 meses. Seu mecanismo de ação baseia-se na modulação de atividade funcional em diversas regiões cerebrais através de conexões com o *locus coeruleus* e o núcleo do trato solitário. Os efeitos colaterais mais comuns incluem dispneia, alteração na voz e dor no local do implante (CONWAY *et al.*, 2025).

Estimulação cerebral profunda (DBS)

A DBS é uma técnica neurocirúrgica invasiva que utiliza eletrodos intracranianos para modular circuitos profundos, sendo o córtex cingulado subcaloso (SCC) o alvo mais estudado. Embora ensaios controlados de curto prazo tenham apresentado resultados mistos, dados longitudinais de um período de 2 a 8 anos revelaram taxas de resposta de até 81% e remissão de 54%. O sucesso da técnica depende da precisão no posicionamento dos eletrodos

em zonas de convergência de vias de substância branca relacionadas à regulação emocional (Crowell *et al.* 2019).

Técnicas emergentes

Diversas modalidades estão sendo refinadas para oferecer maior segurança e precisão. A Terapia de Convulsão Magnética (MST), que utiliza rTMS de alta intensidade para induzir convulsões com campos elétricos mais focais que a ECT, mostrou provocar menores efeitos cognitivos. A Estimulação Cortical Epidural (EpCS), que envolve eletrodos sobre o CPFDL, demonstrou potencial para pacientes que não responderam a outras formas de neuromodulação. A técnica FEAST propõe uma forma de ECT com estimulação unidirecional e assimétrica para focar a convulsão no córtex pré-frontal. Por fim, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS) utiliza correntes de baixa intensidade e, embora seja promissora e bem-tolerada, sua eficácia na depressão resistente ainda apresenta resultados variáveis.

Comparação entre técnicas de neuromodulação

A seleção da técnica de neuromodulação deve ser personalizada, ponderando a gravidade dos episódios, o nível de refratariedade, a urgência clínica e a viabilidade de acesso no cenário brasileiro (**Tabela 36.1**).

Tabela 36.1 Comparativo das principais técnicas de neuromodulação aplicadas à DRT

Técnica	Invasividade	Eficácia e Indicação	Perfil Cognitivo	Acesso no Brasil
ECT	Não invasiva (sob anestesia)	Padrão-ouro em eficácia; indicada para urgências e risco de suicídio.	Possível impacto transitório na memória.	Disponível no SUS; oferta variável por região.
rTMS	Não invasiva	Recomendada para DRT após falha farmacológica	Seguro; sem prejuízos; melhora funções executivas.	Predominante em centros privados e capitais.
VNS	Invasiva (cirúrgica)	Benefícios sustentados a longo prazo para casos crônicos e refratários.	Seguro; sem efeitos cognitivos adversos.	Restrito para DRT; difundido para epilepsia.
DBS	Invasiva (cirúrgica)	Indicada para casos altamente resistentes (estudos de longo prazo positivos).	Seguro; foco em regulação emocional profunda.	Aplicação restrita e experimental.

Fonte: Elaborada pelos autores (2026), adaptado de KENNEDY *et al.* (2024) e SUBRAMANIAN *et al.* (2022).

Desafios e perspectivas futuras

A neuromodulação tem se consolidado como uma alternativa relevante no tratamento da Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), mas ainda enfrenta desafios clínicos e metodológicos relevantes. Um dos principais obstáculos é a ausência de uma definição universal para DRT, o que dificulta a padronização de estudos e reduz a comparabilidade entre ensaios clínicos. Além disso, diferentes modalidades de neuromodulação apresentam limitações específicas.

A Eletroconvulsoterapia (ECT), apesar de ser considerada a intervenção mais eficaz em casos graves, ainda sofre com o estigma social, altos custos operacionais e efeitos colaterais cognitivos - como alterações de memória. Já a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) possui desafios relacionados à necessidade de sessões frequentes e à variabilidade de resposta entre pacientes mais graves. Em modalidades invasivas, como a Estimulação Cerebral Profunda (DBS), os resultados inconsistentes em estudos controlados demonstram a necessidade de aperfeiçoar tanto a seleção dos pacientes quanto os alvos cerebrais utilizados.

Apesar dessas limitações, as perspectivas futuras da neuromodulação são promissoras e apontam para abordagens mais precisas e individualizadas. Um dos avanços mais relevantes é o desenvolvimento da medicina de precisão baseada em conectômica - campo emergente na neurociência focado em mapear as conexões neurais do sistema nervoso -, utilizando técnicas de neuroimagem funcional para identificar redes neurais disfuncionais específicas de cada paciente. Essa abordagem permite selecionar áreas de estimulação de acordo com alterações em circuitos cerebrais associados à depressão.

Concomitantemente, protocolos acelerados de EMT, como a *Stanford Neuromodulation Therapy* (SNT), vêm demonstrando taxas

elevadas de remissão em períodos muito mais curtos de tratamento. Outras tecnologias emergentes, como a *Magnetic Seizure Therapy* (MST) e a *Focal Electrically Administered Seizure Therapy* (FEAST), buscam preservar a eficácia terapêutica reduzindo os efeitos cognitivos tradicionalmente associados à ECT.

Ademais, em sistemas de neuromodulação adaptativa, como na DBS, biomarcadores eletrofisiológicos permitem ajustar a estimulação em tempo real de acordo com o estado neural do paciente, tornando o tratamento potencialmente mais eficiente e personalizado. O avanço da inteligência artificial, por sua vez, poderá auxiliar na identificação de biomarcadores preditivos de resposta terapêutica através da análise de grandes bases de dados, favorecendo a estratificação dos pacientes. A Estimulação do Nervo Vago (VNS) também permanece em expansão, principalmente devido às evidências de benefícios sustentados a longo prazo em sintomas depressivos.

Dessa forma, o futuro da neuromodulação na DRT direciona-se para intervenções menos invasivas e mais eficientes, fundamentadas na compreensão das redes neurais e na integração a tecnologias de monitoramento e predição terapêutica.

CONCLUSÃO

A depressão resistente ao tratamento (DRT) representa um dos maiores desafios da psiquiatria contemporânea, apresentando um impacto funcional devastador na vida dos pacientes, elevado risco de suicídio e prognósticos clínicos desfavoráveis. Este estudo observou que a DRT, classicamente definida pela falha em responder a no mínimo dois ensaios antidepressivos adequados, está associada a uma fisiopatologia complexa que envolve disfunções em circuitos córtico-límbicos, alterações na neuroplasticidade, neuroinflamação e desconectivi-

dade funcional. Diante da insuficiência das terapias farmacológicas convencionais, a neuromodulação consolidou-se como uma ferramenta estratégica por intervir diretamente nessas redes neurais alteradas.

A eletroconvulsoterapia (ECT) permanece como a intervenção com maior eficácia comprovada, sendo essencial em situações de urgência como risco de suicídio iminente e catatonia, embora o estigma social e os custos operacionais ainda limitem sua ampla utilização. A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) consolidou-se como uma alternativa não invasiva e bem tolerada, especialmente indicada para níveis limitados de resistência. Por sua vez, a estimulação do nervo vago (VNS) oferece benefícios sustentados a longo prazo para casos crônicos e altamente refratários. Técnicas emergentes e invasivas,

como a MST, FEAST, tDCS e DBS, ampliam o horizonte terapêutico, mas ainda dependem da consolidação de evidências mais robustas oriundas de ensaios clínicos controlados.

Apesar da relevância desses métodos, a implementação no Brasil enfrenta obstáculos concretos relacionados às desigualdades socioeconômicas e ao acesso limitado às tecnologias. Por fim, as perspectivas futuras apontam para o desenvolvimento de uma psiquiatria de precisão individualizada, utilizando a conectômica e a inteligência artificial para identificar preditores de resposta antes do início do tratamento. Novos estudos devem ser realizados para aprimorar os protocolos e garantir intervenções mais acessíveis e humanizadas, reduzindo o ciclo de tentativa e erro predominante na prática clínica contemporânea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Resolução CFM nº 2.057, de 20 de setembro de 2013. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 12 nov. 2013. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/2013/2057_2013.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2026.

CONWAY, C. R. *et al.* Vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a one-year, randomized, sham-controlled trial. *Brain Stimulation*, v. 18, n. 3, p. 676–689, maio/jun. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2025.01.012>.

CROWELL, A. L. *et al.* Long-term outcomes of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, v. 176, n. 11, p. 949–956, nov. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101127>.

HUSSAIN, S. *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists professional practice guidelines for the administration of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 58, n. 8, p. 641–655, ago. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004867424123456>.

IDLETT-ALI, S. L. *et al.* Neuromodulation for treatment-resistant depression: functional network targets contributing to antidepressive outcomes. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 17, p. 1125074, 2 mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1125074>.

KOUTSOMITROS, T. *et al.* Advances in transcranial magnetic stimulation (TMS) and its applications in resistant depression. *Psychiatriki*, v. 32, supl. I, p. 90–98, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.32190>.

KRITZER, M. D.; PETERCHEV, A. V.; CAMPRODON, J. A. Electroconvulsive therapy: mechanisms of action, clinical considerations, and future directions. *Harvard Review of Psychiatry*, v. 31, n. 3, p. 101–113, maio/jun. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000789>.

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

McINTYRE, R. S. *et al.* Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*, v. 22, n. 3, p. 394–412, out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.21123>.

MILEV, R. V. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 4. Neurostimulation treatments. *Canadian Journal of Psychiatry*, v. 61, n. 9, p. 561–575, set. 2016.

SAELENS, J. *et al.* Relative effectiveness of antidepressant treatments in treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacology*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01789-3>.

SUBRAMANIAN, S. *et al.* Electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 434, p. 120095, 15 mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120095>.

YILDIZ, T.; OĞUZHANOĞLU, N. K.; TOPAK, O. Z. Cognitive outcomes of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a randomized controlled study. *Turkish Journal of Medical Sciences*, v. 53, n. 1, p. 253–263, 2023. DOI: <https://doi.org/10.55730/1300-0179.5634>.