

Psiquiatria intervencionista personalizada: revisão narrativa sobre biomarcadores laboratoriais preditivos de resposta à ECT e TMS em depressão resistente

*Personalized interventional psychiatry:
narrative review on laboratory biomarkers predictive
of response to ECT and TMS in treatment-resistant depression*

*Psiquiatria intervencionista personalizada:
revisión narrativa sobre biomarcadores de laboratorio predictivos
de respuesta a la TEC y la EMT en depresión resistente*

1 Lara Vitoria Haubert  [ORCID](#) - [Lattes](#)

2 Luiza Martins Barbosa - [ORCID](#) - [Lattes](#)

3 Tauãna Machado Otaran Savian - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Filiação dos autores: 1, 2, 3 [Especializandas, Psiquiatria, Fundação Universitária Mário Martins, FUMM, Porto Alegre, RS, Brasil].

Editor Chefe responsável pelo artigo: Marsal Sanches

Contribuição dos autores segundo a [Taxonomia CRediT](#): Haubert LV [1, 2, 5, 6, 7, 13, 14], Barbosa LM [13, 14], Savian TMO [13, 14]

Conflito de interesses: declaram não haver

Fonte de financiamento: não se aplica

Parecer CEP: não se aplica

Inteligência generativa: Os autores declaram o uso da [IA Google Gemini](#) para organização estrutural, correções ortográficas e adequação às normas. Depois de usar esta ferramenta/serviço, o(s) autor(es) revisaram e editaram o conteúdo conforme necessário e assumiram total responsabilidade pelo conteúdo da publicação

Recebido em: 05/01/2026

Aprovado em: 13/01/2026

Publicado em: 27/01/2026

Como citar: Haubert LV, Barbosa LM, Savian TMO. Psiquiatria intervencionista personalizada: revisão narrativa sobre biomarcadores laboratoriais preditivos de resposta à ECT e TMS em depressão resistente. Debates Psiquiatr. 2026;16:1-17, e1524.
<https://doi.org/10.25118/2763-9037.2026.v16.1524>

RESUMO:

Introdução: O transtorno depressivo maior (TDM) é a principal causa de incapacidade global, com cerca de 30% dos pacientes evoluindo para o transtorno depressivo resistente ao tratamento (DRT). Diante da falha em múltiplos trials, a eletroconvulsoterapia (ECT) e a estimulação magnética transcraniana (TMS) são essenciais, mas carecem de biomarcadores para interromper a abordagem de tentativa e erro. **Objetivo:** Esta revisão narrativa de literatura tem como objetivo atualizar e sintetizar o conhecimento recente sobre os biomarcadores laboratoriais e moleculares com potencial preditivo de resposta clínica à ECT e à TMS no tratamento da DRT. **Métodos:** Foram consultadas as bases [PubMed](#) e [Cochrane](#) (2010-2025) para identificação de evidências recentes, selecionando-se 17 artigos para análise detalhada. O levantamento foi complementado por uma busca manual, totalizando 30 referências. **Resultados e Discussão:** A predição da resposta é específica à modalidade. A ECT é primariamente predita por marcadores de estresse crônico e Eixo HPA (cortisol pós-dexametasona e trajetória em cabelo). A TMS é mais sensível à integridade sistêmica (Índice de inflamação sistêmica - SII) e perfis epigenéticos (regiões diferencialmente metiladas - DMRs). O fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) sérico basal demonstrou utilidade preditiva nula. A tendência atual aponta para modelos de predição multimodais que integram dados moleculares à neuroimagem e aos marcadores metabólicos centrais. **Conclusão:** A psiquiatria de precisão na DRT é viável. O sucesso terapêutico será definido pela implementação de painéis de biomarcadores que avaliem o estresse periférico e o perfil epigenético para guiar a escolha entre ECT e TMS, otimizando o manejo do paciente.

Palavras-chave: biomarcadores, eletroconvulsoterapia, estimulação magnética transcraniana, transtorno depressivo maior, previsão, ECT

ABSTRACT:

Introduction: Major depressive disorder (MDD) is the leading cause of global disability, with approximately 30% of patients progressing to treatment-resistant depression (TRD). Given the failure of multiple clinical trials, electroconvulsive therapy (ECT) and transcranial magnetic

stimulation (TMS) are essential but lack biomarkers to replace the "trial and error" approach. **Objective:** This narrative literature review aims to update and synthesize recent knowledge on laboratory and molecular biomarkers with predictive potential for clinical response to ECT and TMS in TRD treatment. **Methods:** [PubMed](#) and [Cochrane](#) databases (2010–2025) were consulted to identify recent evidence, selecting 17 articles for detailed analysis. The search was supplemented by a manual search, totaling 30 references. **Results and Discussion:** Response prediction is modality-specific. ECT is primarily predicted by chronic stress and HPA axis markers (post-dexamethasone cortisol and hair trajectory). TMS is more sensitive to systemic integrity (Systemic immune-inflammation index - SII) and epigenetic profiles (differentially methylated regions - DMRs). Serum basal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) demonstrated null predictive utility. Current trends point toward multimodal prediction models that integrate molecular data with neuroimaging and central metabolic markers. **Conclusion:** Precision psychiatry in TRD is feasible. Therapeutic success will be defined by the implementation of biomarker panels that assess peripheral stress and epigenetic profiles to guide the choice between ECT and TMS, optimizing patient management.

Keywords: biomarkers, electroconvulsive therapy, transcranial magnetic stimulation, depressive disorder, major, forecasting, ECT.

RESUMEN:

Introducción: El trastorno depresivo mayor (TDM) es la principal causa de discapacidad global, con aproximadamente el 30% de los pacientes progresando hacia el trastorno depresivo resistente al tratamiento (DRT). Ante el fracaso de múltiples ensayos, la terapia electroconvulsiva (TEC) y la estimulación magnética transcraneal (EMT) son esenciales, pero carecen de biomarcadores para interrumpir el enfoque de "ensayo y error".

Objetivo: Esta revisión narrativa de literatura tiene como objetivo actualizar y sintetizar el conocimiento reciente sobre los biomarcadores laboratoriales y moleculares con potencial predictivo de respuesta clínica a la TEC y a la EMT en el tratamiento de la DRT. **Métodos:** Se consultaron las bases [PubMed](#) y [Cochrane](#) (2010–2025) para la identificación de evidencia reciente, seleccionando 17 artículos para un análisis detallado. El relevamiento se complementó con una búsqueda manual, totalizando 30 referencias. **Resultados y Discusión:** La predicción de la respuesta es específica de la modalidad. La TEC se predice principalmente mediante marcadores de estrés crónico y del eje HPA (cortisol post-dexametasona y

trayectoria en el cabello). La EMT es más sensible a la integridad sistémica (Índice de inflamación sistémica - SII) y a los perfiles epigenéticos (regiones diferencialmente metiladas - DMR). El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) sérico basal demostró una utilidad predictiva nula. La tendencia actual apunta a modelos de predicción multimodales que integran datos moleculares con neuroimágenes y marcadores metabólicos centrales. Conclusión: La psiquiatría de precisión en la DRT es viable. El éxito terapéutico será definido por la implementación de paneles de biomarcadores que evalúen el estrés periférico y el perfil epigenético para guiar la elección entre TEC y EMT, optimizando el manejo del paciente.

Palabras clave: biomarcadores, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal, trastorno depresivo mayor, predicción, ECT.

Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) possui elevada prevalência e está associado a impactos funcionais, econômicos e sociais significativos. No mundo, sua prevalência anual é de aproximadamente 6% e o risco deste diagnóstico ao longo da vida é de 15% a 18% [1]. Somente no Brasil, a prevalência ascendeu de 7,9% em 2013 [2] para 10,8% em 2019 [3]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) citou o TDM como a terceira maior causa associada à perda de anos de vida saudáveis em 2008 [1], e este ascendeu para o primeiro lugar já em 2023 [4].

Apesar da diversidade de antidepressivos e psicoterapias, uma porção significativa dos pacientes não apresenta resposta satisfatória ao tratamento de primeira linha, frequentemente falhando em múltiplas intervenções [4] e configurando o transtorno depressivo resistente ao tratamento (DRT).

Esse quadro é classicamente definido pela Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) como a falha em alcançar a remissão após o uso de pelo menos dois antidepressivos em dose, tempo e adesão adequados [5]. Modelos conceituais, como o de Thase e Rush, propõem uma classificação em estágios de resistência, que pode ir da falha de um antidepressivo até a não resposta à eletroconvulsoterapia (ECT) [6].

Estima-se que pelo menos 30% das pessoas com depressão se enquadrem nesta definição, contribuindo para que mais da metade dos recursos econômicos direcionados ao TDM sejam relacionados à DRT. Isso se deve

à sua consequente demanda de serviços de saúde, prejuízo social e funcional, incapacidade laboral e, criticamente, ao elevado risco de suicídio. Estudos apontam que, entre pacientes com DRT, a incidência de tentativas de suicídio é de cerca de 4,66 por 100 pessoas-ano [7]. Além disso, a DRT está associada a elevada prevalência de doenças crônicas como diabetes e obesidade [4].

A despeito do grande impacto na saúde pública, carecem intervenções eficazes e padronizadas para pacientes com falhas em múltiplos *trials* convencionais. No cenário atual, a Cetamina intravenosa e Esketamina intranasal têm eficácia comprovada como adjuvantes. Antipsicóticos atípicos são utilizados, sendo a associação de Olanzapina e Fluoxetina a única aprovada pelo FDA especificamente para DRT. A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) é comprovadamente eficaz e aprovada pela FDA, com foco na estimulação intermitente em rajadas theta (iTBS), que permite protocolos acelerados. Já a ECT permanece como tratamento padrão-ouro para pacientes com sintomatologia grave e alto risco de suicídio [8].

Diante da heterogeneidade clínica e biológica da DRT, cresce o interesse por abordagens de biomarcadores laboratoriais preditivos de resposta como uma proposta promissora para acelerar o processo terapêutico e reduzir o enorme impacto do quadro. A identificação precoce de biomarcadores auxilia na estratificação de pacientes e na otimização de estratégias terapêuticas com notáveis níveis de eficácia, como a TMS e a ECT.

Embora se saiba que múltiplos fatores modulam negativamente a resposta em pessoas com depressão, o uso de biomarcadores laboratoriais como fatores preditivos de resposta terapêutica se apresenta como um campo ainda pouco explorado, porém crucial para a medicina de precisão em Psiquiatria. Esta revisão narrativa de literatura tem como objetivo atualizar e sintetizar o conhecimento atual sobre os biomarcadores laboratoriais e moleculares com potencial preditivo de resposta clínica à ECT e à TMS no tratamento do TDR.

Método

Esta revisão narrativa de literatura tem como objetivo identificar os biomarcadores laboratoriais e moleculares com potencial preditivo de resposta clínica à eletroconvulsoterapia (ECT) e estimulação magnética transcraniana (TMS) em casos de transtorno depressivo resistente. Para

sua elaboração, foi realizada busca exploratória nas bases de dados [PubMed](#) e [Cochrane](#) Library, abrangendo o período de 2010 a 2025.

A estratégia de busca avançada combinou descritores em saúde ([MeSH](#)) e termos livres em título e resumo, tais como: *[(Electroconvulsive Therapy OR ECT OR TMS) AND (Depression, Treatment-Resistant OR TRD) AND (predict OR response) AND (Biomarkers OR cytokine* OR BDNF OR epigenetic*)]*. Estabeleceu-se como critério de exclusão estudos focados exclusivamente em neuroimagem funcional ou estrutural, priorizando-se marcadores de natureza bioquímica, hormonal e genética. A partir dos resultados identificados, foram selecionados 17 artigos para análise detalhada e fichamento, por responderem diretamente à questão central da predição de desfechos.

Adicionalmente, realizou-se uma busca manual para a inclusão de outras fontes destinadas à fundamentação teórica e contextualização fisiopatológica, totalizando 30 referências bibliográficas nos idiomas inglês e português.

Resultados

A busca nas bases de dados [PubMed](#) e [Cochrane](#), somada à busca manual complementar, permitiu a identificação de estudos que, após triagem por títulos e resumos, resultaram na seleção de 17 artigos para o fichamento detalhado. Estes preencheram os critérios de foco em biomarcadores moleculares e laboratoriais em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT) submetidos à ECT e/ou TMS.

Os estudos foram agrupados em três domínios biológicos principais: neuroendócrino/sistêmico, imuno-inflamatório e genético/epigenético (conforme resumido no [Quadro 1](#)).

Eixo Neuroendócrino (HPA) e Carga Alostática

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e a carga alostática (AL) demonstraram ser preditores significativos, especialmente para a ECT, o que demonstra o impacto do estresse crônico.

Preditores de Resposta à Eletroconvulsoterapia (ECT)

A desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) destaca-se como um importante fator preditor de eficácia da ECT. Um estudo observacional prospectivo, que analisou a trajetória do cortisol em segmentos de cabelo de 39 pacientes, revelou que a resposta ao tratamento está associada a padrões específicos de secreção hormonal;

especificamente, a falha na resposta associou-se a uma trajetória decrescente do cortisol nas semanas anteriores ao procedimento, enquanto níveis associados à melancolia previram melhor eficácia, com uma precisão de 80% [9].

Preditores de Resposta à Estimulação Magnética Transcraniana (TMS)

Um estudo de coorte avaliou a carga alostática (AL), um biomarcador composto que reflete a disfunção crônica sistêmica, de 35 pacientes, antes e depois de um curso completo de TMS. O biomarcador mostrou prever o desfecho no tratamento: níveis mais elevados de AL pré-tratamento (medido via amostras de sangue) foram significativamente associados a uma pior resposta à rTMS [10].

Vias imuno-inflamatórias e fatores de crescimento

A modulação imune e os fatores neurotróficos são centrais na neuroplasticidade induzida pela ECT e TMS, fornecendo biomarcadores de associação complexa.

Citocinas e índices inflamatórios

No contexto da rTMS acelerada, uma análise de coorte prospectiva, com 119 pacientes, identificou que níveis basais mais baixos do systemic immune-inflammation index (SII), um marcador de inflamação sistêmica, foram preditores de melhor resposta ao tratamento [11]. Para a ECT, um estudo longitudinal exploratório demonstrou que níveis basais mais altos de Interleucina-6 (IL-6) se relacionam com MADRS finais mais baixos (melhor resultado) em pacientes femininas [12]. No entanto, um estudo prospectivo não randomizado que avaliou os níveis séricos de citocinas (como IL-6 e TNF- α) de 50 pacientes, não encontrou correlação significativa entre a alteração dos níveis e a redução da gravidade da depressão [13]. Adicionalmente, níveis basais mais altos de IL-8 e T-tau no líquido cefalorraquidiano (LCR) foram associados à pior qualidade da crise convulsiva em um estudo exploratório de 12 pacientes [14].

Fatores neurotróficos (BDNF e VEGF)

Embora a ECT ocasione um aumento significativo do BDNF sérico, esta alteração não está relacionada com melhora dos sintomas depressivos [15]. Meta-análises e estudos longitudinais apontaram que o BDNF sérico não apresentou correlação significativa com parâmetros de resposta à ECT ou TMS [16 - 17]. Em contraste, um estudo de associação observou que níveis basais mais altos de VEGF (Fator de crescimento endotelial vascular) se associaram à melhor resposta à ECT [18], e o seu aumento após o

tratamento foi significativo em pacientes que tiveram remissão dos sintomas após TMS [19].

Assinaturas genéticas e epigenéticas

Estes marcadores apontam para a modulação de vias específicas e representam o maior potencial para a estratificação individualizada.

Metilação do DNA (epigenética)

A metilação do DNA emergiu como um forte preditor, destacando-se pela alta significância estatística. Um estudo de associação epigenômica ampla (EWAS) identificou que o perfil de metilação em 16 regiões diferencialmente metiladas (DMRs), comuns aos desfechos de resposta, trajetória e remissão, foi preditivo de sucesso clínico à EMTr. Essas regiões envolvem genes críticos de vias de neurodesenvolvimento e função sináptica, sugerindo uma assinatura epigenética basal que favorece a neuromodulação [20]. De forma similar, na ECT, foram observados resultados significativos para DMRs em genes vinculados a transtornos psiquiátricos e vias inflamatórias (como ZFP57 e DLX4, respectivamente) especificamente na coorte feminina (n=22). É digno de nota que, embora a análise da coorte total (n=32) não tenha mantido significância após correções estatísticas rigorosas, o subgrupo feminino revelou um enriquecimento importante em vias imunológicas e de fatores de crescimento [21].

Polimorfismos genéticos e metabolismo

Apesar da relevância do BDNF na fisiopatologia da depressão, seu valor como preditor de resposta à ECT permanece controverso. Um estudo prospectivo com 74 pacientes demonstrou que nem os níveis séricos basais de BDNF, nem o polimorfismo genético Val66Met, foram capazes de diferenciar respondedores de não-respondedores. Esses achados sugerem que a utilidade clínica do BDNF como biomarcador preditivo isolado é limitada, contrastando com a maior sensibilidade observada em marcadores vasculares e epigenéticos [22].

Em contrapartida, outros sistemas de neurotransmissão apresentam resultados mais consistentes. O alelo G do gene da Catecol-O-metiltransferase (COMT), por exemplo, foi associado a uma melhor resposta clínica e maiores taxas de remissão após a ECT [23]. No domínio bioquímico, essa tendência é reforçada pela observação de que respondedores à terapia apresentam níveis basais significativamente mais elevados de Ácido Homovanílico (HVA), o principal metabólito dopaminérgico.

Apesar de um estudo de associação caso-controle ter identificado que o genótipo CC do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) está associado à suscetibilidade para DRT [24], esse polimorfismo não demonstrou valor preditivo para a resposta à ECT. Em paralelo, um estudo de coorte prospectiva evidenciou que os níveis de ácido quinurênico encontram-se reduzidos em pacientes com DRT em comparação a controles saudáveis. No mesmo estudo, observou-se que os níveis de cortisol ao despertar, embora elevados no baseline, apresentaram redução significativa após a ECT especificamente no grupo de respondedores [25].

Discussão

Evidências indicam que a ECT e a TMS são preditas por perfis biológicos distintos. A eficácia da ECT tem sido associada a marcadores dinâmicos de estresse crônico, visto que a análise da trajetória do cortisol capilar previu a resposta terapêutica ao tratamento com uma acurácia de 80% [9]. Assim como a redução da resposta do cortisol ao despertar se relacionou a melhora do quadro após a intervenção [25].

Já a resposta à TMS parece ser mais sensível à integridade sistêmica e à regulação gênica; nesse contexto, níveis elevados de carga alostática (AL) correlacionam-se a desfechos desfavoráveis [10], enquanto baixos índices de inflamação sistêmica (SII) predizem uma melhor resposta terapêutica [11].

Embora a literatura científica aponte o BDNF como um fator neurotrófico central na neurobiologia dos transtornos psiquiátricos, seus níveis séricos basais não apresentam utilidade preditiva consistente para a resposta à ECT ou TMS [16 -17, 22]. Observa-se que, ainda que a ECT induza um aumento nos níveis circulantes desta proteína, essa elevação pós-tratamento não se correlaciona diretamente com a remissão clínica [15].

Nesse cenário, a metilação do DNA apresenta-se como uma via promissora, voltando o foco para a regulação epigenética. Estudos de associação epigenômica ampla (EWAS) realizados em pacientes submetidos à TMS identificaram Regiões diferencialmente metiladas (DMRs) com alta significância estatística. Esses achados permitem a definição de biotipos de respondedores, sugerindo que a epigenética individual pode ser um preditor mais fidedigno do que marcadores isolados [20]. De forma semelhante, DMRs ligadas a genes de vias inflamatórias também apresentaram resultados preditivos em uma coorte feminina submetida à ECT [21].

A via imuno-inflamatória também apresenta impacto significativo na resposta terapêutica, conforme sugerido pelo desenvolvimento de protocolos adjuvantes como o da Dexmedetomidina (DEX) [26]. O mecanismo de ação da DEX envolve a supressão de citocinas inflamatórias e uma modulação indireta sobre o receptor NMDA. Embora esse processo seja distinto do antagonismo direto exercido pela Cetamina, ele reforça a centralidade da via glutamatérgica e inflamatória na fisiopatologia da DRT, sinalizando que componentes desses sistemas podem atuar como biomarcadores laboratoriais promissores na predição de resposta. Essa perspectiva é corroborada por achados sobre o metabolismo de monoaminas, conforme verificado na associação entre os níveis basais do ácido homovanílico (HVA) e o desfecho da ECT [23]. Contudo, a utilidade da Interleucina-6 (IL-6) como marcador isolado permanece controversa pois, enquanto estudos indicam que seus níveis elevados predizem uma melhor resposta à ECT em pacientes femininas [12], outros não identificaram correlação com a remissão sintomática [13].

A predição de resposta à TMS tem evoluído em direção a abordagens baseadas no mapeamento da conectividade cerebral. Nesse sentido, o estudo de Dunlop et al. [27] demonstrou que características da conectividade funcional em estado de repouso (RSFC) atuam como preditores de desfecho clínico. Por meio de modelos estatísticos, os autores identificaram biotipos de pacientes com padrões específicos de resposta, o que reforça o potencial da neuroimagem para guiar o tratamento individualizado [27].

Atualmente, diversos protocolos de pesquisa buscam integrar biomarcadores moleculares periféricos a achados de neuroimagem, visando refinar a precisão de modelos preditivos. Nessa vertente, destaca-se a investigação sobre o impacto da suplementação de creatina na bioenergética cerebral e sua relação com a resposta clínica na depressão resistente submetida à ECT [28]. A complexidade da DRT sugere que a predição da resposta à ECT e à TMS não se limita a um único sistema biológico, mas abrange a disfunção bioenergética central. Fica claro que o sucesso da psiquiatria de precisão nesse cenário dependerá da integração de marcadores de estresse periférico, da avaliação do metabolismo energético cerebral e da conectividade de circuitos, consolidando uma análise multimodal.

Embora esta revisão tenha focado em biomarcadores moleculares e bioquímicos, a psiquiatria intervencionista avança para o uso de modelos multimodais. Neles, a integração de dados laboratoriais com achados de

neuroimagem, como a conectividade funcional entre o córtex cingulado anterior subgenual (sgACC) e o córtex orbitofrontal medial (mOFC) [29], representa o próximo passo para identificar com precisão os perfis de pacientes respondedores.

Adicionalmente, a detecção de processos neurodegenerativos subjacentes em pacientes com depressão de início tardio (LOD) oferece um importante valor preditivo. Nesse contexto, a presença de anormalidades no DaT-SPECT e na cintilografia cardíaca com MIBG, marcadores biológicos da doença de corpos de Lewy, correlaciona-se a uma acentuada resistência à farmacoterapia convencional e a uma maior probabilidade de indicação para ECT [30].

Conclusão

Em conclusão, esta revisão evidencia que a eficácia do tratamento da DRT com intervenções como a eletroconvulsoterapia e a estimulação magnética transcraniana depende da estratificação biológica. A predição de resposta é específica: a ECT é favorecida por um perfil de estresse crônico (Eixo HPA), enquanto a TMS é mais sensível à integridade sistêmica e a perfis epigenéticos. Embora indicadores isolados (como o BDNF) tenham se mostrado insuficientes, o futuro reside na biotipagem. A viabilidade da psiquiatria de precisão na DRT será definido pelo uso de painéis multimodais que combinam a avaliação do estresse periférico e o perfil epigenético para guiar o clínico, minimizando o ciclo de tentativas e erros nas estratégias terapêuticas.

Referências

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2) PMID:30396512
2. Lopes CS, Gomes NL, Junger WL, Menezes PR. Trend in the prevalence of depressive symptoms in Brazil: results from the Brazilian National Health Survey 2013 and 2019. *Cad Saude Publica*. 2022;38(Suppl 1):e00123421. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00123421> PMID:35544918
3. Hintz AM, Gomes-Filho IS, Loomer PM, de Sousa Pinho P, de Santana Passos-Soares J, Trindade SC, Cerqueira EMM, Alves CMC, Rios YSS, Batista JET, Figueiredo ACMG, Cruz SS. Depression and associated factors among Brazilian adults: the 2019 national healthcare population-based study. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):704. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05133-9> PMID:37770824 PMCID:PMC10537974
4. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394-412. <https://doi.org/10.1002/wps.21120> PMID:37713549 PMCID:PMC10503923
5. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:369-88. <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716> PMID:22654508 PMCID: PMC3363299
6. Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1995. p. 1081-1097.
7. Bergfeld IO, Mantione M, Figue M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord*. 2018;235:362-7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.016> PMID:29665520
8. Ruiz AC, Haseeb A, Baumgartner W, Leung E, Scaini G, Quevedo J. New insights into the mechanisms of electroconvulsive therapy in

treatment-resistant depression. *Front Psychiatry*. 2025;16:1614076. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1614076> PMID:40896230
PMCID:PMC12391056

- 9. Mickey BJ, Ginsburg Y, Sitzmann AF, Grayhack C, Sen S, Kirschbaum C, Maixner DF, Abelson JL. Cortisol trajectory, melancholia, and response to electroconvulsive therapy. *J Psychiatr Res*. 2018;103:46-53. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.05.007> PMID:29775916
PMCID:PMC6457450
- 10. Longpré-Poirier C, Miron JP, Garel N, Samson-Daoust E, Rizkallah E, Desbeaumes Jodoin V, Juster R-P, Lespérance P. Elevated allostatic load is associated with poorer response to repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res*. 2024;340:116122. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116122> PMID:39137557
- 11. Wang Q, Li L, Zhao H, Cheng W, Cui G, Fan L, Dong X, Xu T, Geng Z. Predictors of response to accelerated rTMS in the treatment of treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2025;275(6):1725-36. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01903-y> PMID:39292262
- 12. Kruse JL, Congdon E, Olmstead R, Njau S, Breen EC, Narr KL, Espinoza R. Inflammation and Improvement of Depression Following Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2):17m11597. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11597> PMID:29489077
PMCID:PMC6013272
- 13. Zincir S, Ozturk PK, Bilgen AE, Izci F, Yukselir C. Levels of serum Immunomodulators and its alteration with electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1389-96. <https://doi.org/10.2147/NDT.S106652> PMID:27366071
PMCID:PMC4913984
- 14. Kranaster L, Hoyer C, Mindt S, Neumaier M, Müller N, Zill P, Schwarz MJ, Moll N, Lutz B, Bindila L, Zerr I, Schmitz M, Blennow K, Zetterberg H, Haffner D, Leifheit-Nestler M, Ozbalci C, Sartorius A. The novel seizure quality index for the antidepressant outcome prediction in electroconvulsive therapy: association with biomarkers

in the cerebrospinal fluid. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(7):911-19. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01086-x> PMID:31760473

- 15. Bilgen AE, Bozkurt Zincir S, Zincir S, Ozdemir B, Ak M, Aydemir E, Sener I. Effects of electroconvulsive therapy on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in treatment resistant major depression. *Brain Res Bull*. 2014;104:82-7. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.04.005> PMID:24747833
- 16. Brunoni AR, Baeken C, Machado-Vieira R, Gattaz WF, Vanderhasselt MA. BDNF blood levels after non-invasive brain stimulation interventions in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16(2):114-22. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.958101> PMID:25264290
- 17. Santos LA. Avaliação do BDNF plasmático em pacientes com depressão resistente ao tratamento submetidos à Eletroconvulsoterapia (ECT) e Magnetoconvulsoterapia (MST) [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2024. <https://doi.org/10.11606/D.5.2024.tde-29082024-150417>
- 18. Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, Conca A, Zanardini R, Rillosi L, Abate M, Giacomuzzi M, Maina G, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(6):461-6. <https://doi.org/10.1111/acps.12187> PMID:23957507
- 19. Fukuda AM, Hindley LE, Kang JWD, Tirrell E, Tyrka AR, Ayala A, Carpenter LL. Peripheral vascular endothelial growth factor changes after transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Neuroreport*. 2020;31(16):1121-27. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001523> PMID:32956213 PMCID:PMC7541741
- 20. Dahrendorff J, Pages K, Currier G, Sarker MH, Graham Z, Louis-Jacques AF, Dagne G, Uddin M. Epigenetic profiles of response to transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depression.

BMC Med Genomics. 2025;18(1):181.

<https://doi.org/10.1186/s12920-025-02240-2> PMID:41225566

PMCID:PMC12613596

21. Carvalho Silva R, Martini P, Hohoff C, Mattevi S, Bortolomasi M, Abate M, Menesello V, Gennarelli M, Baune BT, Minelli A. Unraveling epigenomic signatures and effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression patients: a prospective longitudinal study. *Clin Epigenetics*. 2024;16(1):93.
<https://doi.org/10.1186/s13148-024-01704-z> PMID:39020437
PMCID:PMC11256624
22. Maffioletti E, Gennarelli M, Gainelli G, Bocchio-Chiavetto L, Bortolomasi M, Minelli A. BDNF Genotype and Baseline Serum Levels in Relation to Electroconvulsive Therapy Effectiveness in Treatment-Resistant Depressed Patients. *J ECT*. 2019;35(3):189-94.
<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000583> PMID:30994478
23. Maffioletti E, Carvalho Silva R, Bortolomasi M, Baune BT, Gennarelli M, Minelli A. Molecular Biomarkers of Electroconvulsive Therapy Effects and Clinical Response: Understanding the Present to Shape the Future. *Brain Sci*. 2021;11(9):1120.
<https://doi.org/10.3390/brainsci11091120> PMID:34573142
PMCID:PMC8471796
24. Viikki M, Anttila S, Kampman O, Illi A, Huuhka M, Setälä-Soikkeli E, Mononen N, Lehtimäki T, Leinonen E. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism is associated with treatment resistant depression. *Neurosci Lett*. 2010;477(3):105-8.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.04.039> PMID:20417690
25. Allen AP, Naughton M, Dowling J, Walsh A, O'Shea R, Shorten G, Scott L, McLoughlin DM, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. Kynurenine pathway metabolism and the neurobiology of treatment-resistant depression: Comparison of multiple ketamine infusions and electroconvulsive therapy. *J Psychiatr Res*. 2018;100:24-32.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.02.011> PMID:29475018
26. Dexmedetomidine Adjuvant Treatment for Depressed Patients Undergoing ECT. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04661475* [internet]. 2021. [citado 2025 Dez 03]. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04661475>

- 27 Dunlop K, Dua A, Liston C. A comparison of symptom-specific resting state functional connectivity biomarkers of 10 HZ and ITBS-RTMS in treatment-resistant depression. *Brain Stimul.* 2021;14(6):1712. (Abstract FS3E.07).
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.10.406>
- 28 A Pilot Study of Creatine monohydrate as an augmenting agent for ECT in persons with major depressive disorder. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04504253 [Internet]. 2024. [citado 2025 Dez 03]. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04504253?cond=NCT04504253&rank=1&tab=results>
- 29 Duprat R, Baeken C, Wu GR, De Raedt R, van Heeringen K. Subgenual Anterior Cingulate-Medial Orbitofrontal Functional Connectivity in Medication-Resistant Major Depression: A Neurobiological Marker for Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation Treatment? *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2017;2(7):556-65.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.01.001> PMID:29560909
30. Matsui H, Tamura T, Kameyama M, Furuta K, Omori Y, Takeuchi T, Takahashi H, Sugihara G. Indicative biomarkers of Lewy body disease as predictors of treatment resistance in late-onset depression. *Int Psychogeriatr.* 2025;37(5):100043.
<https://doi.org/10.1016/j.inpsyc.2025.100043> PMID:39893132

📌 **Quadro 1.** Biomarcadores laboratoriais preditivos de resposta à Eletroconvulsoterapia (ECT) e Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) em Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) (2010–2025)

Ref	Intervenção	Biomarcador	Tipo de Estudo	Achado Preditivo	Significância
20	TMS	Metilação do DNA	EWAS Prospectivo	DMR prediz remissão	Alta
21	ECT	Metilação do DNA	EWAS Longitudinal (n=32, 22)	DMRs ligadas à inflamação associadas à	Alta
11	rTMS Acelerada	Índice SII (Inflamação)	Coorte Prospectiva (n=119)	Níveis basais baixos de SII predizem melhor	Alta
12	ECT	Interleucina -6 (IL-6)	Longitudinal (n=29)	Níveis basais elevados correlacionam-se a menores escores	Alta
9	ECT	Cortisol (Cabelo)	Observacional (n=39)	Queda na trajetória do cortisol capilar associada à não-	Alta
10	rTMS	Carga Alostática (AL)	Coorte (n=35)	AL pré-tratamento elevada associada a pior desfecho	Alta
18	ECT	VEGF Sérico	Coorte prospectivo(n=67)	Níveis basais elevados associados a	Média
19	TMS	VEGF Sérico	Prospectivo (n=15)	Elevação de VEGF pós-tratamento significativa em	Média
22	ECT	BDNF Val66Met	Genético (n=74)	BDNF basal e Val66Met não	Nula
23	ECT	COMT (rs4680) e HVA	Revisão	Alelo G (COMT) e HVA basal associados a maior	Média
14	ECT	T-tau e IL-8 (LCR)	Exploratório (n=12)	Níveis elevados no LCR associados a crises de pior	Baixa

Fonte: Os autores.

