

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÁRMACO E MEDICAMENTOS
ÁREA DE PRODUÇÃO E CONTROLE FARMACÊUTICOS

Diretrizes clínicas para tratamento da depressão: análise de fatores associados à qualidade e comparação de recomendações para pacientes não respondedores e com depressão resistente

FRANCIELE CORDEIRO GABRIEL

Tese para obtenção do Título de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Ribeiro

São Paulo
2022

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÁRMACO E MEDICAMENTOS
ÁREA DE PRODUÇÃO E CONTROLE FARMACÊUTICOS

Diretrizes clínicas para tratamento da depressão: análise de fatores associados à qualidade e comparação de recomendações para pacientes não respondedores e com depressão resistente

Versão corrigida da Tese conforme resolução CoPGr 6018

FRANCIELE CORDEIRO GABRIEL

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Ribeiro

São Paulo
2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

Gabriel, Franciele Cordeiro
G118d Diretrizes clínicas para tratamento da depressão: análise de
fatores associados à qualidade e comparação de recomendações
para pacientes não respondedores e com depressão resistentes /
Franciele Cordeiro Gabriel. -- São Paulo, 2021.
206p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia -
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos.
Orientador: Ribeiro, Eliane.

1. Depressão. 2. Depressão unipolar. 3. Medicina baseada em
evidências. 4. Depressão resistente ao tratamento. I. T. II.
Ribeiro, Eliane, orientador.

616.8527 CDD

FRANCIELE CORDEIRO GABRIEL

Diretrizes clínicas para tratamento da depressão: análise de fatores associados à qualidade e comparação de recomendações para pacientes não respondedores e com depressão resistente

**Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do Título de Doutor**

**Profa. Dra. Eliane Ribeiro
Orientadora/presidente**

**Profa. Dra. Ana Laura de Sene Amâncio Zara
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)**

**Prof. Dr. Flávio Milman Shansis
Universidade do Vale do Taquari (UNIVATES)**

**Profa. Dra. Caroline de Godoi Rezende Costa Molino
Universidade de Zurique (UZH)**

São Paulo, 08 de novembro de 2022

Esta pesquisa foi financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por meio de concessão de bolsa de doutorado (processo número: 141811/2020-0).

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a minha orientadora Profa. Dra. Elaine Ribeiro, por me receber e orientar na condução desse trabalho.

Agradeço também aos meus coautores que muito me ajudaram na realização dessa pesquisa e na redação dos artigos que ela gerou, especialmente Prof. Dr. Airton Stein e Prof. Dr. Renério Fraguas. Esses foram professores essenciais no meu desempenho acadêmico. Muito obrigada ao Prof. Dr. Ivan Florez, e Prof. Dr. Diogo Telles. Um agradecimento especial pela inspiração e ajuda recebida da Profa. Dra. Daniela de Oliveira Melo, pela qual todos os projetos do grupo se iniciaram.

Agradeço ainda a todos os demais coautores dos artigos oriundos desse trabalho e a todos os colegas do grupo de pesquisa CHRONIDE, em especial a Dra. Caroline Molino.

Agradeço ao Prof. Mário Wagner, pelo importantíssimo auxílio referente à estatística e ao Prof. Dr. Leonardo J. G. Barcellos, pela estruturação e revisão dessa tese. Agradeço a Flávia Moraes e Frederico Dagnese pelos ensinamentos.

Novamente, agradeço ao Prof. Dr. Airton e sua esposa Magda Costa que são como se fossem meus pais. Meu caminho acadêmico tornou-se bem mais bonito a partir do momento em que eles entraram nessa jornada. Meu muito obrigada também ao professor Dr. Flávio Shansis pela colaboração.

Agradeço aos meus queridos amigos, Tofa, por ter me estimulado a fazer o doutorado na USP, Aliandra Fantinell (Mig), amiga desde os tempos de infância, e ao Tiago Zeni. O amor e amizade de vocês é fundamental na minha vida.

Agradeço a todos os amigos e colegas Andrea Larruscain, Andrea Dourado, Danielle Yukari, Ermeto Meller Júnior, Milena Bagetti, Nathália Celini, Talita Colombo, Camila Rodrigues, Géssica Mota, Mônica Rodrigues, Beatriz Minguzzi, Itamires Benício, Ana Callejo, Maíra Alves, Verônica Colpani, Aline Cattani, Eduardo Fuzaro e Tatiane Ribeiro. E aos amigos queridos Maria de Los Angeles Aprea e Paulo Stabell cuja amizade é essencial em minha vida.

E agradeço aos meus queridos pais, Francisco e Sônia e irmãos Juliana, Francisco e Alexander. Obrigada pelo incondicional apoio.

Agradeço a todos os funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP e da Biblioteca do Conjunto das Químicas, particularmente, David e ao Coordenador Gustavo Trossini.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram com esse trabalho!

RESUMO

GABRIEL, Franciele Cordeiro. **Diretrizes clínicas para tratamento da depressão: análise de fatores associados à qualidade e comparação de recomendações para pacientes não respondedores e com depressão resistente.** 2022. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Diretrizes clínicas (DCs) de alta qualidade são importantes para a assistência efetiva de pacientes com doenças crônicas, incluindo a depressão. A depressão é um dos principais problemas de saúde mundial, sendo um dos transtornos psiquiátricos mais comumente encontrados na prática médica, afetando cerca de 300 milhões de pessoas. Além de sua natureza debilitante e onerosa, muitas vezes pode levar a desfechos graves, tal como o suicídio, principalmente em pacientes que não respondem aos tratamentos. Assim, o objetivo geral desta tese foi identificar fatores das DCs associados à qualidade metodológica desses documentos e de suas recomendações, e comparar as recomendações para duas situações de falhas da farmacoterapia: pacientes não respondedores e pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT). Operacionalmente, foram feitas revisões sistemáticas da literatura em bases científicas e específicas de DCs, e incluídas DCs publicadas nos últimos onze anos que contivessem recomendações para o tratamento farmacológico de adultos com depressão. Para avaliação geral das DCs, foi aplicado o instrumento AGREE II, e para avaliação específica das recomendações, o instrumento AGREE-REX. As DCs foram consideradas de alta qualidade quando pontuaram com escores maiores ou iguais a 60% (no estudo descrito no capítulo 2) e maiores ou iguais a 80% (no estudo descrito no capítulo 3) no domínio 3 (Rigor de desenvolvimento) do AGREE II. As DCs com recomendações de alta qualidade foram as que pontuaram com mais de 60% no domínio 1 (Aplicabilidade Clínica) do AGREE-REX. Das 63 DCs selecionadas, 17 (27%) apresentaram alta qualidade, e 7 (11%) apresentaram recomendações de alta qualidade. Os fatores associados à maior qualidade foram “gerenciamento de conflitos de interesses”, “equipe multiprofissional” e “tipo de instituição”. A “inclusão de representante do paciente na equipe” também foi associada a recomendações de maior qualidade. Verificou-se que a maioria das DCs concorda com a necessidade de: reavaliar o diagnóstico, a presença de comorbidades, a adesão ao tratamento, ajustar a dosagem do antidepressivo e adicionar psicoterapia como os primeiros passos para aqueles que não respondem ao tratamento antidepressivo de primeira linha. Em relação às recomendações, há falhas importantes, incluindo a não apresentação de definição padronizada de resposta adequada/inadequada/parcial, e o não estabelecimento de tempo de tratamento necessário para declarar DRT. Todas as DCs incluíram a possibilidade de substituição do antidepressivo, potencialização com outros medicamentos e combinação de antidepressivos. Todavia, três DCs não recomendaram uma sequência entre eles. Por fim, verificou-se que das 17 DCs de alta qualidade e das 7 DCs com recomendações de alta qualidade, apenas duas incluíram definição e recomendações para DRT. Não existe consenso entre as DCs de alta qualidade quanto à definição e uso do termo DRT. Não foi possível extrair uma estratégia terapêutica convergente para DRT em adultos. Os resultados obtidos reforçam a necessidade de maior foco no aprimoramento da qualidade das DCs e de suas recomendações, especialmente nos subgrupos relativos à resposta inadequada ao tratamento e a DRT, nas quais as definições não são claras.

Palavras-chave: Depressão. Depressão Unipolar. Medicina baseada em evidências. Depressão resistente ao tratamento.

ABSTRACT

GABRIEL, Franciele Cordeiro. **Clinical guidelines for the treatment of depression:** analysis of factors associated with quality and comparison of recommendations for non-responding patients and for patients with resistant depression. 2022. Thesis (Doctorate in Pharmaceutical Sciences) – Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

High-quality clinical practice guidelines (CPGs) are important for treating patients with chronic diseases such as depression. Depression is a major health concern worldwide, affecting approximately 300 million people. It is one of the most prevalent psychiatric disorders in medical practice. It is not only debilitating and costly but can also lead to tragic consequences such as suicide, particularly in patients who do not respond to treatment. The objective of this thesis was to identify CPGs factors associated with the methodological quality of these documents and their recommendations. Furthermore, this thesis aimed to compare the recommendations in two pharmacotherapy failure situations: inadequate response to treatment and treatment-resistant depression (TRD). Systematic literature reviews were conducted on scientific and CPG-specific databases. Reviews were also conducted on CPGs published in the last eleven years that included recommendations for pharmacological treatment of adults with depression. The AGREE II instrument was used for the CPGs general assessment, while the AGREE-REX instrument was used specifically to assess their recommendations. CPGs were considered high quality if they achieved a score of at least 60% in the study mentioned in Chapter 2 and a score of at least 80% in the study mentioned in Chapter 3 in the AGREE II, “rigour of development” domain. The CPGs with high-quality recommendations were those that scored greater than 60% in Domain 1 (Clinical Applicability) of the AGREE-REX. Of the 63 selected CPGs, 17 (27%) were high quality, and 7 (11.1%) had recommendations of high quality. Factors associated with higher quality were “conflict of interest management,” “multi-professional team,” and “type of institution.” “Inclusion of a patient’s representative on the team” was associated with higher quality recommendations. Most CPGs agreed with the need to reassess diagnoses, comorbidities, and treatment adherence. They also agreed on adjusting antidepressant dosage and providing psychotherapy as a first step for patients who do not respond to first-line antidepressant treatment. There are significant shortcomings in the recommendations. In particular, the lack of a standardized definition of adequate, inadequate, or partial response to treatment and the lack of clarity surrounding the duration of treatment required to establish TRD. All CPGs included the possibility of antidepressant substitution, potentiation with other drugs, and a combination of antidepressants. However, three CPGs did not recommend a preferred sequence for these interventions. Finally, of the 17 high-quality CPGs and the 7 CPGs with high-quality recommendations, only two included definition and recommendations for TRD. There is no consensus among the high-quality CPGs regarding the definition and use of the term TRD. Ultimately, finding a convergent therapeutic strategy for TRD in adults was not possible. These results highlighted the need to focus more on improving the quality of CPGs and their recommendations, especially in the subgroups related to inadequate response to treatment and TRD, where definitions are unclear.

Keywords: Depression. Unipolar Depression. Evidence-based Medicine. Treatment-Resistant Depression.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Descrição do acrônimo PIPDS	22
Figura 2.2 – Fluxograma de seleção de diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento da depressão publicadas entre janeiro de 2011 a dezembro de 2021	31
Figura 3.1 – Fluxograma que descreve o processo de seleção de diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento da depressão, publicados entre janeiro de 2011 a agosto de 2020	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 2.1 – Estratégia de busca empregada nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PsycINFO, para busca na literatura das diretrizes clínicas para o tratamento farmacológico da depressão.....	23
Quadro 2.2 – Critérios de elegibilidade da seleção das diretrizes clínicas para o tratamento farmacológico da depressão	24
Quadro 3.1 – Estratégias para resposta inadequada ao tratamento de primeira linha da depressão de acordo com as diretrizes clínicas (DCs) publicadas entre janeiro de 2011 a agosto de 2020 (DCs mais empregadas na prática clínica, ou DC com alta qualidade metodológica)	51
Quadro 3.2 – Resumo das definições de uso e estratégias para resposta inadequada ao tratamento de primeira linha da depressão, de acordo com as diretrizes clínicas (DCs) publicadas entre janeiro de 2011 e agosto de 2020 (DCs mais empregadas na prática clínica, ou DC com alta qualidade metodológica).....	53
Quadro 4.1 – Motivos da exclusão de cada uma das diretrizes clínicas (DCs) excluídas	67
Quadro 4.2 – Estratégias para DRT de acordo com as diretrizes clínicas (DCs) publicadas entre janeiro de 2011 e dezembro de 2021 (DCs com alta qualidade metodológica e de recomendações)	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Características gerais das diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento da depressão publicados entre janeiro de 2011 e dezembro de 2021	32
Tabela 2.2 – Análise descritiva dos escores dos domínios do AGREE II e AGREE-REX das diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento da depressão, publicadas entre janeiro de 2011 e dezembro de 2021 (n = 63)	33
Tabela 2.3 – Contribuição das características das diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento da depressão, publicadas entre janeiro de 2011 e dezembro de 2021 nas pontuações do Domínio 3 do AGREE II e do Domínio 1 do AGREE-REX (n=63)	35
Tabela 3.1 – Características gerais das diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento da depressão, publicados entre janeiro de 2011 e agosto de 2020, e escores em % expressos por domínios do Instrumento AGREE II	49

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO, OBJETIVOS E APRESENTAÇÃO	13
1.1	INTRODUÇÃO	13
1.2	OBJETIVOS	15
1.2.1	Objetivo geral	15
1.2.2	Objetivos específicos	15
1.3	APRESENTAÇÃO	15
2	FATORES ASSOCIADOS À MAIOR QUALIDADE DAS DIRETRIZES CLÍNICAS E DE SUAS RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	17
2.1	RESUMO	17
2.2	INTRODUÇÃO	17
2.3	MATERIAIS E MÉTODOS	21
2.3.1	Etapas do desenvolvimento do estudo	21
2.3.2	Avaliação da qualidade das diretrizes clínicas	26
2.3.3	Avaliação da qualidade das recomendações das diretrizes clínicas	27
2.3.4	Análise estatística	28
2.3.5	Aspectos éticos	29
2.4	RESULTADOS	30
2.4.1	Identificação das diretrizes clínicas	30
2.4.2	Características gerais das diretrizes clínicas	32
2.4.3	Avaliação da qualidade das diretrizes clínicas e suas recomendações	32
2.4.4	Fatores associados à qualidade	34
2.5	DISCUSSÃO	36
2.6	CONCLUSÃO	39
3	COMPARAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO EM PACIENTES ADULTOS NÃO RESPONDEDORES À PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO	40
3.1	RESUMO	40
3.2	INTRODUÇÃO	41
3.3	MATERIAIS E MÉTODOS	42
3.3.1	Identificação das diretrizes clínicas	43
3.3.2	Crterios de elegibilidade	43

3.3.3	Extração de dados gerais e avaliação da qualidade das diretrizes clínicas ..	44
3.3.4	Comparação de recomendações ..	45
3.3.5	Aspectos éticos ..	45
3.4	RESULTADOS.....	46
3.5	DISCUSSÃO.....	56
3.5.1	Concordância entre as diretrizes clínicas.....	57
3.5.2	Divergências e limitações das diretrizes clínicas.....	58
3.6	CONCLUSÃO	61
4	COMPARAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DEPRESSÃO RESISTENTE	62
4.1	RESUMO	62
4.2	INTRODUÇÃO	63
4.3	MATERIAIS E MÉTODOS	65
4.3.1	Aspectos éticos	66
4.4	RESULTADOS.....	67
4.4.1	Identificação de diretrizes clínicas	67
4.5	DISCUSSÃO.....	69
4.5.1	O conceito de depressão resistente ao tratamento	70
4.5.2	Diferenças e semelhanças de recomendações de DCs incluídas	71
4.6	CONCLUSÃO	73
5	DISCUSSÃO COMBINADA.....	74
6	CONCLUSÕES.....	79
7	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	81
7.1	CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
	REFERÊNCIAS.....	84
	ANEXOS	98
	APÊNDICES.....	103

1 INTRODUÇÃO, OBJETIVOS E APRESENTAÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO

A depressão é um dos principais problemas de saúde, sendo que estimativas de acometimento indicam entre 264 e 300 milhões de pessoas afetadas no mundo (GBD, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Além de sua natureza debilitante e onerosa, muitas vezes pode levar a desfechos graves como, por exemplo, o suicídio (KASPER, 2013), principalmente em pacientes que não respondem aos tratamentos. Assim, deve-se salientar a importância de que os profissionais da saúde busquem as melhores opções terapêuticas para cada paciente, com base na melhor evidência científica disponível.

As diretrizes clínicas (DCs) são ferramentas essenciais para auxiliar os profissionais de saúde na tomada de decisão sobre as alternativas mais apropriadas para o cuidado do paciente. Além disso, tornam as decisões clínicas mais objetivas, diminuem a variabilidade clínica, educam os pacientes e os profissionais sobre a melhor prática atualizada e melhoram a relação custo-efetividade dos cuidados em saúde (BRASIL, 2020).

Para o manejo da depressão, a farmacoterapia é uma das intervenções mais usadas na prática clínica (MACQUEEN; SANTAGUIDA; KESHAVARZ *et al.*, 2017). No entanto, um em cada três pacientes em uso de medicamentos antidepressivos não alcança remissão dos sintomas (KENNEDY; GIACOBBE, 2007). A depressão resistente (DRT) não é uma individualidade uniforme, mas um complexo espectro de gravidade (FEKADU; WOODERSON; DONALDSON *et al.*, 2009) e cerca de 30% dos pacientes apresentam resistência a modalidades de tratamentos farmacológicos convencionais, caracterizando, especialmente, a depressão parcialmente responsiva ou a DRT (RUSH *et al.*, 2004).

As DCs, geralmente, não apresentam uma definição para “depressão parcialmente responsiva”, que foi utilizada pelo grupo elaborador de DCs. Há uma falta de consenso na literatura sobre as definições de depressão parcialmente responsiva, DRT e as especificações de seus tratamentos (MACQUEEN; SANTAGUIDA; KESHAVARZ *et al.*, 2017). Essa situação acrescenta dificuldade ao manejo dos pacientes nesses subgrupos (FEKADU; DONOCIK; CLEARE, 2018; CONWAY; GEORGE; SACKEIM, 2017; BROWN; RITTENBACH; CHEUNG *et al.*,

2019; HOWES; THASE; PLLINGER, 2022; GABRIEL; STEIN; MELO *et al.*, 2022a). Embora haja divergência nos conceitos, uma das definições mais aceitas para resposta inadequada refere-se à falha terapêutica farmacológica aos antidepressivos (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009). Já a DRT consiste na falha de resposta a duas terapias farmacológicas, considerando tempo e duração adequados (RUSH; WARDEN; WISNIEWSKI *et al.*, 2009). Atualmente, existem iniciativas que propõem que o termo mais correto seria “depressão de difícil manejo” (COSGROVE; NAUDET; HÖGBERG, 2021).

Nesse sentido, as DCs poderiam cumprir um papel importante no norteamento das práticas assistenciais, desde que possuíssem definições bem claras sobre essas situações clínicas. Ademais, deveriam ser documentos metodologicamente bem elaborados, com critérios de qualidade geral e de suas recomendações bem avaliados por instrumentos validados e aceitos por pesquisadores estudiosos do assunto, como o *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE II) e o *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation-Recommendations Excellence* (AGREE-REX).

Esta tese trata da avaliação de fatores associados à qualidade das DCs para tratamento da depressão e de suas recomendações. Também aborda a comparação das DCs e suas recomendações em situações específicas. Como isso, aprofunda-se na linha de estudos da dissertação de mestrado intitulada “Síntese de recomendações: um recurso para subsidiar o processo de adaptação de guia de prática clínica para o tratamento farmacológico da depressão” (GABRIEL, 2018).

Deste modo, o presente trabalho tem seu foco na avaliação da qualidade das DCs e comparação das suas recomendações para o tratamento farmacológico da depressão em pacientes adultos. São apresentadas novas revisões sistemáticas da literatura que utilizam importantes instrumentos (AGREE II e AGREE-REX) desenvolvidos especificamente para a avaliação da qualidade tanto das DCs como de suas recomendações. Esta tese encontra-se dividida em capítulos que pretendem abordar esses diversos aspectos.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Analisar a qualidade das DCs para o tratamento da depressão em adultos, bem como os fatores associados com maior qualidade das diretrizes e suas recomendações, com foco nas recomendações para pacientes com resposta inadequada ao tratamento farmacológico e DRT.

1.2.2 Objetivos específicos

- Analisar os fatores das DCs para o tratamento da depressão em adultos que estão associados com maior qualidade das diretrizes e suas recomendações.
- Comparar as recomendações das DCs para o tratamento da depressão em adultos, considerando a resposta inadequada ao tratamento.
- Comparar as recomendações das DCs as para o tratamento da depressão em adultos, considerando a DRT.

1.3 APRESENTAÇÃO

O corpo principal desta tese é composto por três capítulos (2 a 4) cujo texto está baseado na tradução para o português de artigos em inglês submetidos ou publicados em revistas científicas. Esses capítulos são seguidos por uma discussão conjunta e pelas conclusões da tese.

Capítulo 2: neste capítulo, estão descritos os fatores associados à maior qualidade das DCs e de suas recomendações para o tratamento farmacológico da depressão. São consolidados os resultados mostrados no manuscrito “*Factors associated with higher quality of guidelines and their recommendations for the pharmacological treatment of depression: A systematic review*”. O referido manuscrito foi submetido para publicação.

Capítulo 3: neste capítulo, apresenta-se a comparação das recomendações de DCs para o tratamento da depressão que foram consideradas de alta qualidade metodológica e são mais utilizadas na prática clínica para pacientes não respondedores à primeira linha de tratamento (resposta inadequada). Assim, é apresentada a comparação de recomendações para o tratamento de pacientes não respondedores à primeira linha de tratamento da depressão. O capítulo se refere aos resultados apresentados no artigo “*Quality of clinical practice guidelines for inadequate response to first-line treatment for depression according to AGREE II checklist and comparison of recommendations: a systematic review*”, publicado na revista BMJ Open, o qual se encontra no APÊNDICE A.

Capítulo 4: neste capítulo, apresenta-se a comparação das recomendações, consideradas de alta qualidade, obtidas de DCs de alta qualidade para tratamento de depressão resistente: falha terapêutica a dois antidepressivos. O capítulo se refere aos resultados apresentados nos artigos “*Recommendations for the pharmacological treatment of treatment-resistant depression: A systematic review protocol*”, publicado na revista PlosOne (o qual se encontra no APÊNDICE B) e do manuscrito “*Comparison of recommendations for the pharmacological treatment of treatment-resistant depression: A systematic review*”, que foi submetido para publicação.

2 FATORES ASSOCIADOS À MAIOR QUALIDADE DAS DIRETRIZES CLÍNICAS E DE SUAS RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

2.1 RESUMO

O objetivo do estudo descrito neste capítulo foi o de avaliar a qualidade das diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento farmacológico da depressão, suas recomendações e fatores associados à maior qualidade. Para isso, foi realizada revisão sistemática que incluiu DCs para o tratamento farmacológico da depressão em adultos, publicadas entre 2011 e 2021, em 17 bancos de dados e repositórios de DCs. A qualidade das DCs e de suas recomendações foi avaliada por três avaliadores independentes usando os instrumentos AGREE II e AGREE-REX. Uma diretriz clínica (DC) foi considerada de alta qualidade quando atingiu escore $\geq 60\%$ no domínio 3 do AGREE II; enquanto as recomendações foram consideradas de alta qualidade se o escore no domínio 1 do AGREE-REX fosse $\geq 60\%$. Foi realizada uma análise de regressão linear univariada e multivariada. Foram classificadas 17 das 63 DCs (27%), como de alta qualidade, enquanto 7 (11,1%) tiveram recomendações de alta qualidade. Os fatores associados a DCs de maior pontuação e recomendações nas análises de regressão linear multivariada foram “Gerenciamento de conflitos de interesses”, “Equipe multiprofissional” e “Tipo de instituição”. A “inclusão de representante do paciente na equipe” também foi associada a recomendações de maior qualidade. Concluindo: o envolvimento de profissionais de diversas formações; o gerenciamento de conflitos de interesses; e a inclusão das perspectivas dos pacientes devem ser priorizadas pelos desenvolvedores que buscam DCs de alta qualidade para o tratamento da depressão em adultos.

2.2 INTRODUÇÃO

A depressão é um grave problema de saúde mental que causa sérias incapacitações profissionais, econômicas, sociais e pessoais (CHISHOLM; SWEENEY; SHEEHAN *et al.*, 2016; THOMPSON, 2010). O *Global Burden of Disease Study* estimou que aproximadamente 264 milhões de pessoas em todo o mundo foram afetadas pela depressão (GBD, 2017; DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND

PREVALENCE COLLABORATORS, 2018). Além disso, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 800 mil casos de suicídio por ano têm como causa principal essa doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). A prevalência da depressão aumentou consideravelmente nos últimos anos na população adulta (GBD 2013; DALYs AND HALE COLLABORATORS, 2015) apresentando, segundo recente meta-análise, um *odds ratio* de crescimento ao longo do tempo de 1,35 (IC95%: 1,14 – 1,61) (MORENO-AGOSTINO; WU; DASKALOPOULOU et al., 2021). Segundo alguns autores este processo impacta de forma substancial os sistemas de saúde (CIPRIANI; FURUKAWA; SALANTI et al., 2018). Além disso, o grupo COVID-19 Mental Disorders Collaborators (2021) argumenta que a pandemia de COVID-19 levou a um aumento de 27,6% na prevalência global de depressão, gerando com isso uma necessidade extra de recursos para superar o fardo dos transtornos de saúde mental.

Embora o excesso adicional de 53,2 milhões de casos de depressão esteja sendo reconhecido e tratado (COVID-19 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS, 2021), as taxas de resposta negativa ao tratamento são estimadas em 28% (SPIJKER; BIJL; GRAAF *et al.*, 2001). A otimização dos recursos de saúde para o tratamento da depressão por meio da implementação de intervenções de saúde baseadas em evidências é um desafio necessário (COLLINS; PATEL; JOESTL *et al.*, 2011). Nesse cenário, a adesão às DCs de alta qualidade é vital.

As DCs são documentos que contêm recomendações para a otimização do atendimento ao paciente, desenvolvidas por meio da revisão sistemática de evidências e análise dos riscos, benefícios e custos das intervenções para cada condição clínica de saúde (INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, 2011). No entanto, os benefícios potenciais das DCs dependem de sua qualidade. Apenas uma DC de alta qualidade tem o potencial de facilitar os resultados positivos esperados no atendimento de pacientes com depressão, facilitando o processo de tomada de decisão clínica, aprimorando o processo de educação de pacientes e profissionais sobre as melhores práticas, reduzindo a variabilidade clínica desnecessária, e melhorando o custo-benefício dos cuidados de saúde (BRIGNARDELLO-PETERSEN; CARRASCO-LABRA; GUYATT, 2021).

Existem alguns desafios associados às DCs de alta qualidade. O desenvolvimento de DCs confiáveis requer recursos substanciais (ADAPTE COLLABORATION, 2009). As DCs de alta qualidade precisam ser embasadas por

revisões sistemáticas – e esses são estudos que exigem tempo, esforço e capacidade técnica significativos para serem desenvolvidos (INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, 2011). As DCs precisam ser desenvolvidas por uma equipe multiprofissional (equipe formada por pelo menos dois tipos de profissionais da saúde, p.e., médicos e psicólogos ou médicos e farmacêuticos) e independente de especialistas que não tenham interesses conflitantes (SOCIAL CARE INSTITUTE FOR EXCELLENCE, 2018). Elas também precisam ser continuamente atualizadas em resposta a evidências novas e relevantes; seu desenvolvimento deve ser transparente e reprodutível, e precisam considerar os valores e preferências dos pacientes (INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, 2011; AGREE II, 2009). Além disso, os documentos finais das DCs precisam ser claros, bem-organizados e de fácil utilização (BRIGNARDELLO-PETERSEN *et al.*, 2021; SWINGLEHURST, 2005).

Com o intuito de fornecer suporte aos desenvolvedores e usuários das DCs, alguns instrumentos foram desenvolvidos para avaliar a qualidade das DCs. A ferramenta mais utilizada para este fim é o *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE II) (HOFFMANN-EßER; SIERING; NEUGEBAUER *et al.*, 2017; HOFFMANN-EßER; SIERING; NEUGEBAUER *et al.*, 2018). O AGREE II foi validado e traduzido para vários idiomas, e oferece treinamento on-line e um manual do usuário claramente escrito. Esse instrumento permite uma ampla avaliação da qualidade das DCs como um todo, mas não a qualidade de suas recomendações (BROUWERS; KHO; BROWMAN *et al.*, 2010).

Para resolver essa lacuna de conhecimento, a equipe AGREE desenvolveu um complemento, ao AGREE II, baseado em evidências, chamado *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation-Recommendations Excellence* (AGREE-REX). Essa ferramenta, apresentada em 2019, permite a avaliação crítica das recomendações das DCs por seus desenvolvedores e usuários (AGREE-REX, 2019).

É importante notar que o AGREE-REX avalia a credibilidade clínica das recomendações, o que significa que verifica se as recomendações cobriram os elementos-chave que tornam as recomendações mais aplicáveis a um contexto específico (AGREE-REX, 2019; FLOREZ; BROUWERS; KERKVLIT *et al.*, 2020). O AGREE-REX considera que, para que uma recomendação seja de alta qualidade e confiável, deve-se considerar os valores dos desenvolvedores de DCs e formuladores

de políticas, além das preferências do paciente e fatores como a aplicabilidade clínica e a implementabilidade das DCs (AGREE-REX, 2019; FLOREZ *et al.*, 2020).

Assim, o AGREE-REX complementa a avaliação com o AGREE II, fornecendo uma avaliação dos principais elementos que sustentam o desenvolvimento das recomendações. Portanto, para uma avaliação completa da qualidade das DCs, é importante avaliar tanto as suas qualidades gerais, quanto a qualidade de suas recomendações.

Alguns estudos já avaliaram a qualidade das DCs para o tratamento farmacológico da depressão utilizando o AGREE II (MOLINO; LEITE-SANTOS; GABRIEL, 2019; ZAFRA-TANAKA; GOICOCHEA-LUGO; VILLARREAL-ZEGARRA *et al.*, 2019; GABRIEL; MELO; FRÁGUAS *et al.*, 2020;). No entanto, a qualidade dos documentos e os fatores relacionados à alta qualidade não foram os focos principais desses estudos (GABRIEL; MELO; FRÁGUAS *et al.*, 2020) ou a amostra foi mais restrita (ZAFRA-TANAKA; GOICOCHEA-LUGO; VILLARREAL-ZEGARRA *et al.*, 2019), ou incluiu outras condições crônicas, não focando na depressão (MOLINO; LEITE-SANTOS; GABRIEL, 2019). A revisão sistemática de MacQueen *et al.* (2017) apresentou restrições idiomáticas que não possibilitaram a avaliação de abordagens de países de língua não-inglesa. Além disso, a não utilização do instrumento AGREE-REX não levou em consideração a qualidade das recomendações.

Com base em amplas revisões realizadas para o desenvolvimento desta tese, não se identificou estudos avaliando a qualidade das recomendações para o tratamento farmacológico da depressão com AGREE-REX. Ao analisar os fatores associados às recomendações de DCs de alta qualidade para o tratamento farmacológico da depressão, pode-se avaliar as áreas de melhoria visando ajudar os desenvolvedores a aprimorar seus processos e a elaborar DCs e recomendações de qualidade superior. Deste modo, entende-se que a execução do presente estudo adotando uma abordagem mais abrangente se justifica.

Face ao exposto, o estudo descrito neste capítulo objetivou analisar os fatores das DCs para o tratamento da depressão em adultos que estão associados com maior qualidade das DCs e de suas recomendações.

2.3 MATERIAIS E MÉTODOS

2.3.1 Etapas do desenvolvimento do estudo

Para o desenvolvimento do estudo, foram realizadas as etapas sequenciais que serão aqui descritas detalhadamente: identificação das DCs e extração das suas características gerais; avaliação da qualidade das DCs; avaliação da qualidade das recomendações das DCs; e análise de fatores relacionados a qualidade das DCs e de suas recomendações.

Segundo a *National Academy of Medicine* (NAM), DCs são documentos elaborados a partir de uma revisão sistemática da literatura, contendo avaliação dos benefícios e riscos dos diferentes tratamentos terapêuticos desenvolvidos conforme um padrão confiável de elaboração de DCs (INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, 2011). Neste estudo, foram incluídos documentos que continham recomendações para o tratamento farmacológico da depressão, independentemente de seguirem esse conceito da NAM, possibilitando a inclusão de um maior número de documentos utilizados pelos profissionais de saúde para orientar as práticas de saúde, conforme método aplicado por MOLINO *et al.* (2019).

Para a seleção das DCs, foi utilizado o acrônimo PIPDS – População, Intervenção, Profissionais, Desfecho, Sistema de Saúde (FERVERS; BURGERS; VOELLINGER *et al.*, 2011; ADAPTE COLLABORATION, 2009), descritos na Figura 2.1, a seguir:

Figura 2.1 – Descrição do acrônimo PIPDS



P – População; I – Intervenção; P – Profissionais; D – Desfecho; S – Sistema de Saúde
 Fonte: Elaboração própria (2019).

O acrônimo PIPDS é o formato de pergunta de pesquisa recomendado pela metodologia ADAPTE (ADAPTE COLLABORATION, 2009). O principal objetivo da metodologia ADAPTE é realizar processos de adaptação de DCs que resultem em documentos de alta qualidade. Nesse processo, são utilizadas as DCs existentes, que apresentam qualidade para subsidiar a adaptação de DCs, assegurando que as recomendações finais abordem questões para uma doença específica e que sejam adequadas ao contexto local, considerando as políticas, legislações, recursos e prioridades do ambiente em foco.

A partir do acrônimo PIPDS, a busca simples, utilizando as palavras depressão, *depression* ou *depresión* foi realizada em 31 de dezembro de 2021, em bases de dados e repositórios específicos, em publicações do período de janeiro de 2011 a dezembro de 2021, nas seguintes bases de referências: Medline (via Pubmed), Cochrane Library (via Central), Embase, PsycINFO, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); e em repositórios específicos de DCs: *Australian Clinical Practice Guidelines* (clinicalguidelines.gov.au), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-DC>), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (cadth.ca), *Chilean Ministry of Health* (bibliotecaminsal.cl/guias-clinicas-auge/), *Colombian Ministry of Health and Social Protection* (<http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/Site>), *Guidelines International Network* (g-i-n.net), *Institute for Clinical Systems Improvement* (icsi.org), Portal Guía Salud

(guiasalud.es), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (sign.ac.uk), e *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (nice.org.uk/), *Guideline Central* e *ECRI Library*. A estratégia de busca foi empregada de forma mais abrangente nas bases de dados Pubmed, Embase e Cochrane Library (Quadro 2.1); e os critérios de elegibilidade (Quadro 2.2) contemplaram o PIPDS (ADAPTE COLLABORATION, 2009).

Quadro 2.1 – Estratégia de busca empregada nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PsycINFO, para busca na literatura das diretrizes clínicas para o tratamento farmacológico da depressão

Base de dados	Estratégia de busca
Medline (via Pubmed)	<p>(((((“Guideline” [Publication Type] OR “Guidelines as Topic”[Mesh] OR “Practice Guideline” [Publication Type] OR “Health Planning Guidelines”[Mesh]) OR “Clinical Protocols”[Mesh])) OR (“Consensus Development Conference, NIH” [Publication Type] OR “Consensus Development Conference” [Publication Type] OR “Consensus”[Mesh])) OR “Standard of Care”[Mesh])) “Guideline” [Publication Type] OR “Guidelines as Topic”[Mesh] OR “Practice Guideline” [Publication Type] OR “Health Planning Guidelines”[Mesh] OR “Clinical Protocols”[Mesh]) OR (“Consensus Development Conference, NIH” [Publication Type] OR “Consensus Development Conference” [Publication Type] OR “Consensus”[Mesh])) OR “Standard of Care”[Mesh])) AND ((“Depressive Disorder”[Mesh] AND “Depressive Disorder, Major”[Mesh] OR Depressive Disorders OR Disorder, Depressive OR Disorders, Depressive OR Neurosis, Depressive OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR Neuroses, Depressive OR Depression, Endogenous OR Depressions, Endogenous OR Endogenous Depression OR Endogenous Depressions R Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR Syndrome, Depressive OR Syndromes, Depressive OR Depression, Neurotic OR Depressions, Neurotic OR Neurotic Depression OR Neurotic Depressions OR Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar OR Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions))</p> <p>Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2016/12/31</p>
Cochrane Library	<p>#1MeSH descriptor: [Guideline] explode all trees #2MeSH descriptor: [Consensus] explode all trees #3MeSH descriptor: [Clinical Protocols] explode all trees #4#1 OR #2 OR #3 #5MeSH descriptor: [Depression] explode all trees #6 #4 AND #5</p>
Embase	<p>((‘practice guideline’/mj OR ‘consensus development’/exp/mj OR ‘clinical protocol’/mj) AND (‘depression’/exp) AND (2011):py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py) AND [embase]/lim)</p>
Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)	<p>((guideline) OR (consensus) OR (clinical protocol)) AND (depression) AND (db: (“LILACS” OR “IBECs” OR “WHOLIS” OR “BDEFN” OR “BINACIS” OR “INDEXPSI” OR “BIGG” OR “BBO” OR “CUMED”)) AND (year_cluster:[2011 TO 2021])</p>
PsycINFO	<p>((guideline) OR (consensus) OR (clinical protocol)) AND (depression) AND (db: (“LILACS” OR “IBECs” OR “WHOLIS” OR “BDEFN” OR “BINACIS” OR “INDEXPSI” OR “BIGG” OR “BBO” OR “CUMED”)) AND (year_cluster:[2011 TO 2021])</p>

Fonte: Elaboração própria (2019).

As DCs foram selecionadas por dois pesquisadores, de forma independente. Utilizando-se o gerenciador de bibliografias, denominado Rayyan®, foram excluídos

os documentos repetidos. Posteriormente, para a aplicação dos critérios de elegibilidade (Quadro 2.2), foram lidos os títulos e resumos de cada trabalho. Na etapa seguinte, os avaliadores fizeram a leitura completa das DCs e aplicaram, novamente, os critérios de elegibilidade. Quando observadas discrepâncias, essas foram resolvidas por meio de consenso entre os avaliadores. Quando não obtido o consenso, um terceiro avaliador foi incluído em qualquer estágio.

Quadro 2.2 – Critérios de elegibilidade da seleção das diretrizes clínicas para o tratamento farmacológico da depressão

Critérios de elegibilidade	
Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> • Publicação nos últimos onze anos. • Tratamento farmacológico de depressão em adultos (≥ 18 anos) • Atenção primária e ambulatorial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de gestantes. • Somente para uso local de uma Instituição específica (ex. Hospital) • Uso exclusivo para comorbidades da depressão (exemplo depressão em pacientes com demência). • • Revisões sistemáticas de DCs.

Fonte: Elaboração própria (2019).

Para a extração das características gerais das DCs foi utilizado um formulário Google (APÊNDICE C), no qual foi feito um piloto realizado por dois pesquisadores do Grupo CHRONIDE de forma independente, por meio da extração de dados de 20 DCs. Nesse processo, alterações foram sugeridas e implementadas no formulário.

A partir disso, para caracterizar todas as DCs para tratamento farmacológico da depressão, em que se avaliaram a qualidade e as recomendações, foram extraídas as seguintes variáveis independentes, de acordo com justificativa descrita abaixo:

- Variável 1 – Gerenciamento de conflitos de interesses: para ter recomendações imparciais e confiáveis, uma DC deve não apenas declarar conflitos, mas também ter uma política de gerenciamento de conflitos de interesses. Essa política é comumente alcançada pela independência editorial. Embora não se tenha utilizado nas análises realizadas uma variável diretamente relacionada ao domínio “Independência editorial” do AGREE II, avaliou-se o “Gerenciamento de conflitos de interesses”, que poderia ser considerado um proxy deste domínio e que é uma característica fundamental para recomendações imparciais (BRASIL, 2020).

- Variável 2 – Equipe multidisciplinar: o desenvolvimento de DCs de alta qualidade é frequentemente associado a equipes multidisciplinares para incorporar diferentes conhecimentos nas recomendações (FERVERS *et al.*, 2005; BRASIL, 2020). Foi considerada equipe multiprofissional aquela formada por pelo menos dois tipos de profissionais da saúde (ex.: médicos e psicólogos ou médicos e farmacêuticos) (SOCIAL CARE INSTITUTE FOR EXCELLENCE, 2018).
- Variável 3 – Inclusão de representante do paciente na equipe: essa característica, geralmente, ocorre em DCs de maior qualidade metodológica. Além disso, a participação da parte interessada (pacientes) é fundamental para o desenvolvimento de recomendações aceitáveis (BRASIL, 2020; GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK, 2012).
- Variável 4 – Financiamento governamental: é mais provável que equipes financiadas pelo governo tenham um número maior de profissionais envolvidos e mais recursos alocados, permitindo uma revisão mais completa sobre o tópico de saúde envolvido nas DCs. O desenvolvimento de DCs de alta qualidade geralmente requer esses recursos (FERVERS *et al.*, 2005; MOLINO *et al.*, 2019).
- Variável 5 – Tipo de instituição: o tipo de instituição foi considerado no modelo, uma vez que esta variável foi mencionada por estudos anteriores como associada a maiores pontuações no AGREE II “Rigor de desenvolvimento” (MOLINO *et al.*, 2019).
- Variável 6 – Ano de publicação: a hipótese é de que DCs mais recentes e também versões atualizadas ou revisadas tendem a ser associadas a pontuações mais altas de “Rigor de desenvolvimento” e mais alta qualidade das recomendações (MOLINO *et al.*, 2019).

Em relação ao tipo de instituição, foram consideradas governamentais todas as DCs que tiveram qualquer instância governamental participando da elaboração, ainda que em parceria com outros tipos de instituição. As DCs desenvolvidas por planos de saúde e instituições privadas foram enquadradas na categoria sociedade profissional/consórcio. Isso também ocorreu para aqueles que foram desenvolvidos por uma ou mais sociedades. Em relação ao financiamento, mesmo tendo havido

parcerias com sociedades profissionais e com universidades, foram consideradas custeados pelo governo.

2.3.2 Avaliação da qualidade das diretrizes clínicas

Para avaliação da qualidade das DCs selecionadas, foi utilizada a ferramenta AGREE II, composta por vinte e três itens, que se encontram subdivididos em seis domínios (APÊNDICE D). A escolha do AGREE II se deu devido a esse ser a ferramenta mais utilizada para avaliação da qualidade das DCs, sendo recomendada pelo método ADAPTE (ADAPTE COLLABORATION, 2009).

A equipe de avaliadores foi multiprofissional, incluindo farmacêutico, nutricionista, enfermeira, profissional de saúde pública. Os profissionais que realizaram essas avaliações de qualidade fazem parte do grupo CHRONIDE, ou de grupos parceiros. Essa equipe foi treinada para a avaliação da qualidade das DCs.

O treinamento consistiu, primeiramente, na leitura do manual do AGREE II, que contém instruções para seu uso, e de artigo que utilizou essa metodologia (RONSONI; PEREIRA; STEIN *et al.*, 2015). Após, os avaliadores fizeram o treinamento disponível no site do AGREE *Research Trust* (AGREE, 2017). Os avaliadores realizaram a avaliação da qualidade da DC de dor crônica (BRASIL, 2012) e da DC da doença de Gaucher (BRASIL, 2014) do Ministério da Saúde. Também avaliaram a diretriz para o tratamento da obesidade (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2006) do sistema de saúde inglês. As dúvidas foram discutidas com os avaliadores previamente treinados.

Novamente, houve uma discussão sobre as avaliações das DCs com avaliadores previamente treinados. Em seguida, os avaliadores que foram treinados fizeram diversas avaliações dentro do grupo de pesquisa CHRONIDE, que realizou mais de 400 avaliações (MOLINO *et al.*, 2019): antes de realizarem as avaliações das DCs de depressão: o que conferiu experiência na avaliação de DCs para esses pesquisadores. A última etapa do treinamento consistiu na avaliação das DCs para hipertireoidismo e infecção do trato urinário (BAHN; BURCH; COOPER *et al.*, 2011; UNIVERSITY OF MICHIGAN HEALTH SYSTEM, 2011).

As análises da qualidade das DCs foram realizadas independentemente por três avaliadores, com o intuito de aumentar a confiabilidade dos resultados, conforme o estabelecido pelo *AGREE Next Steps Consortium* (2017). As notas de cada

avaliador foram inseridas na Plataforma do AGREE II (AGREE, 2017). Dessa forma, cada pergunta do AGREE II recebeu três notas por DC avaliada. Essas foram consideradas discrepantes, quando houve diferença de dois ou mais pontos entre as notas dos avaliadores. As discrepâncias foram resolvidas por meio de consenso entre os avaliadores. Quando isso não foi possível, foi solicitada a nota do quarto avaliador.

As DCs com pontuação superior ou igual a 60%, no domínio 3 (Rigor de desenvolvimento), após a aplicação do AGREE II, foram considerados de alta qualidade. Esse domínio foi priorizado conforme trabalho anterior do grupo de pesquisa de avaliação de qualidade de DCs (MOLINO *et al.*, 2019).

De fato, não há um ponto de corte ou limite estabelecido para considerar uma DC como de alta qualidade. No entanto, a pontuação superior a 60% no domínio 3 (Rigor de desenvolvimento) do AGREE II foi considerada, uma vez que esse ponto de corte já foi adotado por vários autores descritos em estudo anterior do grupo (MOLINO *et al.*, 2019). Além disso, esse é um ponto de corte mencionado dentro do método ADAPTE, que não determina um valor único para selecionar DCs de alta qualidade, mas coloca como uma das possibilidades essa nota de corte (ADAPTE COLLABORATION, 2009).

2.3.3 Avaliação da qualidade das recomendações das diretrizes clínicas

Para a avaliação da qualidade das recomendações das DCs, foi utilizado o instrumento AGREE-REX, a única ferramenta validada para avaliação das recomendações de uma DC, que é composta por 9 itens, subdivididos em 3 domínios (APÊNDICE E). Todas as recomendações foram analisadas, de uma só vez, para cada diretriz, conforme uma das opções preconizadas no manual do AGREE-REX (AGREE-REX, 2019).

Os avaliadores atribuíram nota de 1 a 7 para cada item (seguindo uma escala de *Likert* de 7 pontos). Quando houve discrepância de 2 pontos ou mais, os avaliadores discutiram até a obtenção de consenso.

As recomendações das DCs que obtiveram nota maior ou igual a 60% no domínio 1 do AGREE-REX (Aplicabilidade Clínica), foram consideradas de alta qualidade. Este ponto de corte foi escolhido devido a semelhança desse domínio com o domínio 3 do Instrumento AGREE II.

A mesma equipe que fez a avaliação da qualidade das DCs pelo AGREE II, conforme descrito acima, fez também a avaliação da qualidade das recomendações dessas DCs pelo AGREE-REX. A equipe foi treinada para essa avaliação aplicando a mesma estratégia utilizada para o treinamento sobre AGREE II, conforme já descrito. O treinamento baseou-se também em feedback do atual presidente da colaboração AGREE e docente da Universidad de Antioquia, Medellín (Colômbia), e da McMaster University, Hamilton, Ontario (Canadá), Diretor da Cochrane Colômbia, membro do projeto atual, e um dos desenvolvedores da ferramenta AGREE-REX que forneceu vários esclarecimentos acerca da aplicação do instrumento AGREE-REX.

Assim como a avaliação realizada na aplicação do AGREE II, a avaliação do AGREE-REX foi feita por três avaliadores com o intuito de aumentar a confiabilidade dos resultados, conforme o estabelecido pelo *AGREE Next Steps Consortium* (AGREE, 2017).

As notas de cada avaliador foram inseridas em uma planilha Excel. Desta forma, cada pergunta do AGREE-REX recebeu três notas por diretriz. Essas foram consideradas discrepantes, quando houve diferença de dois ou mais pontos entre as notas dos avaliadores.

As discrepâncias foram resolvidas por meio de consenso entre os avaliadores. Quando isso não foi possível, foi solicitada a nota do quarto avaliador. O cálculo de cada domínio do AGREE-REX foi realizado com o auxílio desta planilha, porque a plataforma do AGREE-REX ainda não se encontra disponível na forma “online” para inserção das notas (AGREE, 2017).

2.3.4 Análise estatística

Dados categóricos foram descritos por contagens e percentuais. Variáveis quantitativas foram descritas por médias, desvio padrão e quartis. Para verificar a associação entre as variáveis independentes, mencionadas no item 2.2.1, e a qualidade das DCs e de suas recomendações, foi utilizado o modelo de regressão linear.

Inicialmente, todas as seis variáveis foram analisadas isoladamente em sua relação com o Domínio 3 (AGREE II) e com o Domínio 1 (AGREE-REX), por meio de regressão linear simples, o que constituiu a “análise univariada”.

Para cada uma dessas variáveis, obteve-se o coeficiente B, que indica o quanto a presença da característica está associada com uma modificação no valor do escore do respectivo domínio. Desse modo, por exemplo, um valor $B = 20$ indica que uma DC, que tenha a presença desta característica, está associada com um escore 20 pontos maior em relação a uma DC que não possua a mesma característica.

Também foi obtido o intervalo de confiança (IC) que representa a variabilidade ou incerteza na estimativa dessa variabilidade do coeficiente B, o qual foi fixado em um nível de confiança de 95%. Adicionalmente, foi apresentado o valor P que expressa a significância estatística e relaciona-se com o papel do acaso nos resultados obtidos.

Para considerar o efeito combinado dessas variáveis, foi elaborado um modelo de regressão linear múltipla para o Domínio 3 (AGREE II) e outro para o Domínio 1 (AGREE-REX), o que constituiu a “análise multivariável”. Como todas as variáveis foram incluídas, simultaneamente, no modelo, os coeficientes B resultantes representam os efeitos multiplamente ajustados em relação aos valores dos domínios, segundo a presença ou ausência das características. Exemplificando, se na análise univariada para uma variável X obteve-se $B = 20$, e depois na análise multivariável foi encontrado $B = 12$, isso indica que após a consideração do efeito das demais variáveis, o efeito desta variável X deveria ser corrigido, ou seja, ajustado para um valor oito unidades menor.

As estatísticas de desempenho e ajuste do modelo aos dados foram avaliadas e julgadas adequadas. A distribuição dos escores não apresentou distanciamento relevante em relação à distribuição gaussiana.

Achados com valor $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram processados e analisados com o programa IBM-SPSS versão 25.0.

2.3.5 Aspectos éticos

Este estudo consiste de pesquisa em bases de dados da literatura e repositórios de DCs, sem envolvimento de seres humanos na pesquisa. Assim, está dispensado da avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP), conforme Resolução 674/2022 do Conselho Nacional de Saúde que discorre sobre dados secundários, abertos e sem envolvimento de pessoas.

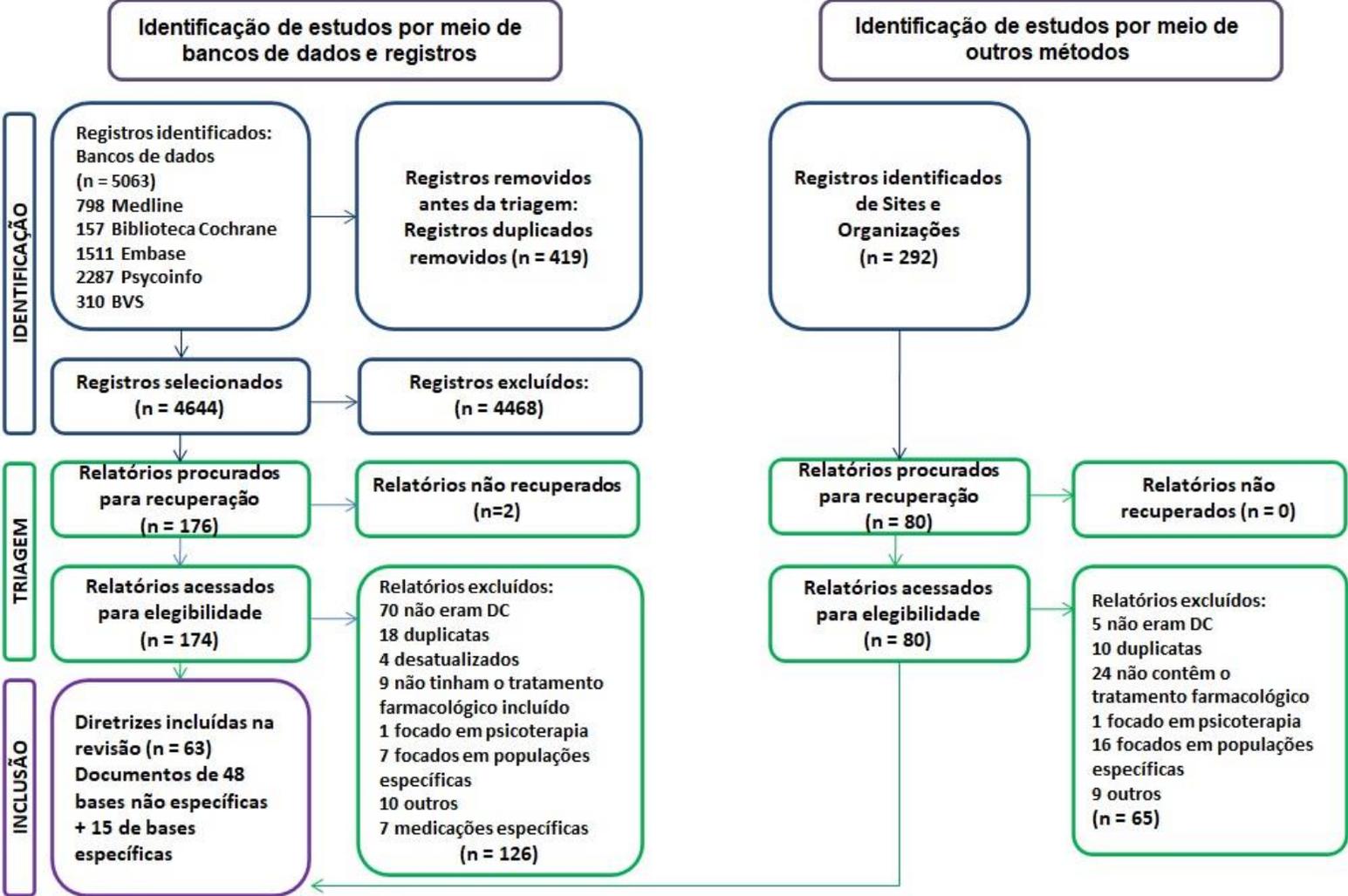
2.4 RESULTADOS

2.4.1 Identificação das diretrizes clínicas

Foram recuperados 5.063 documentos na busca nas bases de referências, sendo 419 duplicatas removidas, resultando na seleção de 4.644 referências. Entre essas, as em desacordo com os critérios de elegibilidade foram descartadas, resultando em 176 textos completos recuperados para verificar sua elegibilidade (dois textos completos não puderam ser recuperados). Um total de 126 documentos foram excluídos e 48 documentos incluídos após a revisão dos textos completos.

Além disso, foram identificados 80 documentos dos repositórios das DCs, entre os quais foram excluídos 65 e, conseqüentemente, restaram 15 DCs oriundos de bases específicas de DCs. As razões para exclusão dos 191 (126 + 65) documentos estão descritas no APÊNDICE F. Ao final desse processo, 63 (48 + 15) DCs foram incluídas neste estudo, conforme fluxograma descrito na Figura 2.2.

Figura 2.2 – Fluxograma de seleção de diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento da depressão publicadas entre janeiro de 2011 a dezembro de 2021



Fonte: Elaboração própria (2022).

2.4.2 Características gerais das diretrizes clínicas

A Tabela 2.1 apresenta um resumo das características das DCs incluídas. A maioria, 36 (57,1%), foi publicada após 2015. Em 11 (17,5%) foram obtidos dados sobre gerenciamento dos conflitos de interesses, e em apenas seis (9,5%) houve a inclusão de representantes de pacientes na equipe de desenvolvimento.

Tabela 2.1 – Características gerais das diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento da depressão publicados entre janeiro de 2011 e dezembro de 2021

Características	N (%)
Gerenciamento de conflitos de interesses	11 (17,5)
Equipe multiprofissional	23 (36,5)
Inclusão de representante do paciente na equipe	6 (9,5)
Financiamento governamental	24 (38,1)
Tipo de instituição ou organização	
Pesquisador/Universidade Independente	19 (30,2)
Sociedade profissional	25 (39,7)
Governamental	19 (30,2)
Ano de publicação	
2011 a 2015	27 (42,9)
2016 a 2021	36 (57,1)

Fonte: Elaboração própria (2022).

2.4.3 Avaliação da qualidade das diretrizes clínicas e suas recomendações

Na Tabela 2.2, estão apresentadas as estatísticas descritivas dos escores AGREE II e AGREE-REX. Entre as 63 DCs, os domínios com pontuações médias e baixas para AGREE II ($\leq 50\%$) foram “Envolvimento das Partes Interessadas”, “Rigor de Desenvolvimento” e “Aplicabilidade”; enquanto para AGREE-REX todos os escores médios dos domínios ficaram abaixo de 50%. Os resultados da avaliação dos domínios das DCs pelo AGREE II e AGREE-REX são apresentados no APÊNDICE G.

Dezessete (27,0%) DCs foram classificadas como de alta qualidade, de acordo com o AGREE II (Domínio 3, Rigor de desenvolvimento $\geq 60\%$): *Ministerio de Salud de Chile, 2013* – *Ministerio de Salud de Colombia, 2015* – *National Institute for Health and Care Excellence, 2009* – *NVL, 2015* – *EsSALUD, 2019* – *Trangle, Gursky, Haight et al., 2016* – *American Psychological Association, 2019* – *Management of Major Depressive Disorder Working Group, 2016* – *Kaiser Permanente Care Management Institute, 2012* – *García-Herrera, Nogueiras Morollas, Morales Asencio*

et al. 2011 – Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014 – Registered Nurses' Association of Ontario, 2016; Qaseem; Barry; Kansagara, 2016 – Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011 – Secretaría de Salud de México, 2015 – Secretaría de salud de México, 2016 – Chua, Chan, Chee et al., 2012.

Sete (7/63, 11,1%) DCs também foram consideradas como tendo recomendações de alta qualidade (AGREE-REX Domínio 1, Aplicabilidade Clínica \geq 60%): National Institute for Health and Care Excellence, 2009 – American Psychological Association, 2019 – Ministerio de Salud (COL), 2017 – VA/DoD (MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2016) – Ministerio de Sanidade, Servicios Sociales e Igualdad, 2014 – EsSALUD, 2019 – NVL, 2015.

Todas as DCs classificadas como de alta qualidade pelo AGREE-REX também foram consideradas de alta qualidade pelo AGREE II. Por outro lado, nenhuma DC classificada como sendo de baixa qualidade teve recomendações classificadas como de alta qualidade.

Tabela 2.2 – Análise descritiva dos escores dos domínios do AGREE II e AGREE-REX das diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento da depressão, publicadas entre janeiro de 2011 e dezembro de 2021 (n = 63)

Domínio do instrumento	Média \pm DP	Mediana (AIQ)
AGREE II		
Escopo e finalidade	62,4 \pm 19,4	63 (46 a 78)
Envolvimento das partes interessadas	40,9 \pm 23,4	39 (22 a 59)
Rigor de desenvolvimento	39,4 \pm 26,4	35 (14 a 63)
Clareza de apresentação	68,4 \pm 18,5	70 (57 a 83)
Aplicabilidade	29,3 \pm 21,3	23 (13 a 39)
Independência editorial	50,0 \pm 24,5	53 (33 a 72)
AGREE-REX		
Aplicabilidade clínica	36,3 \pm 19,2	35 (19 a 50)
Valores e preferências	17,7 \pm 14,0	14 (7 a 25)
Implementabilidade	35,1 \pm 15,7	33 (25 a 44)

AGREE II = Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation, AGREE-REX = Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation-Recommendations Excellence, DP = desvio padrão, AIQ = amplitude interquartil.

Fonte: Elaboração própria (2022).

2.4.4 Fatores associados à qualidade

Nas análises univariadas, todos os fatores, exceto o ano de publicação > 2015, apresentaram associações estatisticamente significativas ($p < 0,05$) com o Domínio 3 do AGREE II e o Domínio 1 do AGREE-REX.

Para o Domínio 3 do AGREE II, a análise de regressão linear múltipla mostrou que “Gerenciamento de conflitos de interesses”, “Equipe multiprofissional” e “Tipo de instituição” foram fatores estatisticamente significativos ($p < 0,05$), associados ao aumento dos escores.

Em relação ao “Tipo de instituição”, tanto “Sociedade profissional” quanto “Instituições governamentais”, apresentaram escores mais elevados quando comparados a “Pesquisador independente/Universidade”.

Os demais fatores (ou seja, “Inclusão de representante do paciente na equipe”, “Financiamento governamental” e “Ano de publicação” > 2015) não atingiram relevância estatística ($p < 0,05$).

Ao considerar o Domínio 1 do AGREE-REX, os fatores considerados como tendo associação significativa ($p < 0,05$) com maiores escores no modelo de regressão linear múltipla, também foram os três: “Gerenciamento de conflitos de interesses”, “Equipe multiprofissional” e “Tipo de instituição”.

Novamente, para o Domínio 1 do AGREE-REX, as instituições representadas por “Pesquisador/Universidade Independente” foram as que apresentaram pontuações mais baixas quando comparadas com “Sociedade profissional” e “Instituições governamentais”. No entanto, é importante notar que a “Inclusão de representante do paciente na equipe” atingiu relevância estatística limítrofe ($p = 0,056$), e foi associada a maiores pontuações do Domínio 1 do AGREE-REX.

Tabela 2.3 – Contribuição das características das diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento da depressão, publicadas entre janeiro de 2011 e dezembro de 2021 nas pontuações do Domínio 3 do AGREE II e do Domínio 1 do AGREE-REX (n=63)

Característica	Análise univariada			Análise multivariável		
	B	IC 95%	P	B	IC 95%	P
AGREE II Domínio 3						
Gerenciamento de conflitos de interesses	43,2	29,2 a 57,2	<0,001	20,4	7,9 a 32,9	0,002
Equipe multiprofissional	41,1	31,7 a 50,4	<0,001	22,2	10,2 a 34,2	<0,001
Inclusão de representante do paciente na equipe	36,8	15,7 a 57,8	0,001	3,7	-11,5 a 18,9	0,627
Financiamento governamental	20,2	7,3 a 33,1	0,003	0,3	-12,5 a 13,1	0,964
Tipo de instituição						
Pesquisador/Universidade Independente	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Sociedade profissional	31,1	18,5 a 43,7	<0,001	17,8	7,6 a 27,9	0,001
Governamental	42,2	28,7 a 55,6	<0,001	19,8	4,5 a 35,1	0,012
Ano de publicação > 2015	-3,3	-16,9 a 10,4	0,631	0,5	-7,6 a 8,7	0,898
AGREE-REX Domínio 1						
Gerenciamento de conflitos de interesses	30,0	19,7 a 40,3	<0,001	12,8	3,4 a 22,2	0,008
Equipe multiprofissional	27,0	19,6 a 34,5	<0,001	11,2	2,2 a 20,3	0,016
Inclusão de representante do paciente na equipe	31,3	16,7 a 45,9	<0,001	11,1	-0,3 a 22,6	0,056
Financiamento governamental	11,9	2,4 a 21,5	0,016	1,0	-8,7 a 10,6	0,841
Tipo de instituição						
Pesquisador/Universidade Independente	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Sociedade profissional	25,4	16,4 a 34,4	<0,001	17,0	9,4 a 24,6	<0,001
Governamental	29,1	19,5 a 38,7	<0,001	15,2	3,7 a 26,7	0,010
Ano de publicação > 2015	-1,6	-11,5 a 8,2	0,740	1,0	-5,2 a 7,1	0,748

AGREE II = *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*, Domínio 3 (Rigor de desenvolvimento); AGREE-REX = *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation-Recommendations Excellence*, Domínio 1 Aplicabilidade Clínica; B = coeficiente de regressão linear representando o impacto absoluto da variável na pontuação; IC = intervalo de confiança; P = significância estatística.

Fonte: Elaboração própria (2022).

2.5 DISCUSSÃO

Nessa revisão sistemática, identificou-se 63 DCs para o tratamento farmacológico da depressão em adultos. Verificou-se que poucas DCs foram classificadas como de alta qualidade, de acordo com o AGREE II (17/63, 27,0%), e ainda menos foram consideradas como tendo recomendações de alta qualidade de acordo com o AGREE-REX (7/63, 11,1%).

Os fatores associados às DCs de maior pontuação (Domínio 3 do AGREE II) e recomendações (Domínio 1 do AGREE-REX) nas análises de regressão linear múltipla foram: “Gerenciamento de conflitos de interesses”, “Equipe multiprofissional” e “Tipo de instituição” com “Sociedade Profissional” e “Instituições governamentais”, apresentando escores mais elevados quando comparados a “Pesquisador Independente /Universidade”. Além disso, a “Inclusão de representante do paciente na equipe” apresentou relevância estatística limítrofe ($p = 0,056$) com maiores escores AGREE-REX – Domínio 1, que estão relacionados à melhor aplicabilidade clínica.

Na análise multivariável, a “Inclusão de representante do paciente na equipe” perdeu significância no modelo que analisa AGREE II – Domínio 3 (Rigor de desenvolvimento). Esse achado pode ser explicado pelo pequeno número de DCs com essa característica particular declarada, que pode produzir estimativas menos confiáveis e intervalos de confiança amplos em um modelo mais saturado. Por outro lado, o fator “Financiamento governamental” não teve a significância estatística, provavelmente por ser uma espécie de marcador indireto do envolvimento de “Instituições governamentais”.

Identificaram-se vários domínios com desempenho abaixo do ideal, avaliados com as ferramentas AGREE II e AGREE-REX. Com a ferramenta AGREE II, os domínios com pior pontuação estatisticamente significativa e de magnitude moderada foram: “Aplicabilidade”, “Rigor de desenvolvimento” e “Envolvimento das partes interessadas”. Esses achados mostram que as DCs nem sempre são baseadas nas melhores evidências.

Muitas DCs, atualmente disponíveis, não melhoram a qualidade do atendimento aos pacientes e podem levar ao desperdício de recursos escassos (ALONSO-COELLO; IRFAN; SOLÀ et al., 2010; BANCOS; CHENG; PROKOP et al., 2012; DON-WAUCHOPE; SIEVENPIPER; HILL et al., 2012). Em outras palavras, escores baixos no Domínio 3 do AGREE II (Rigor de desenvolvimento) podem indicar

que a maioria das DCs, que contém tratamento farmacológico para depressão, não relatou ou realizou os processos metodológicos esperados para as DCs de maior qualidade.

Com a ferramenta AGREE-REX, todos os três domínios “Aplicabilidade clínica”, “Valores e preferências” e “Implementabilidade” receberam pontuações baixas. O domínio com pior qualidade foi “Valores e preferências”, sinalizando que as DCs não abordaram as preferências de profissionais, formuladores de políticas, desenvolvedores e representantes de pacientes nas recomendações.

Os valores dos formuladores de políticas geralmente estão ausentes, embora algumas DCs mencionem o termo “equidade” – um dos itens relacionados aos valores e preferências –, como um conceito importante e como um fator relevante em seu desenvolvimento.

Escores baixos no Domínio 2 (Valores e preferências) também foram encontrados ao aplicar o AGREE-REX em DCs para diferentes condições de saúde (FLOREZ et al., 2020). Considerando que a falha terapêutica e eventos adversos no tratamento da depressão não são incomuns, os valores dos pacientes, profissionais, desenvolvedores e tomadores de decisão podem ser fundamentais para garantir a eficácia das DCs.

De acordo com os itens que compõem o instrumento AGREE-REX as DCs que obtiveram baixas pontuações falharam em relatar claramente a análise da qualidade dos estudos. Além disso, um outro aspecto valorizado por este instrumento que não foi contemplado e, portanto, justifica a baixa pontuação foi a limitação na elaboração de uma lista de desfechos relevantes para os pacientes, como, por exemplo: aspectos relacionados à qualidade de vida, remissão sintomática, resposta ao tratamento, e falha ao colocar o representante dos pacientes como um dos membros da equipe.

No Domínio AGREE-REX 3 (Implementabilidade), também foi observada falha ao mencionar o impacto previsto na implementabilidade. Além disso, houve limitações na análise formal de custos e nas definições de critérios de auditoria, para verificar a própria implementação.

Por fim, pontuações baixas no Domínio 5 do AGREE II (Aplicabilidade) e no Domínio 3 do AGREE-REX (Implementabilidade) revelaram falta de consideração para implementar estratégias para a prática clínica, o que pode levar a uma interpretação ineficaz da melhor evidência disponível na prática.

Notou-se que o gerenciamento de conflitos de interesses foi relevante para determinar a condição de alta qualidade das DCs e de suas recomendações. Tais resultados chamam a atenção para estudos anteriores que sustentam que apenas declarar conflitos de interesses não é suficiente (MACQUEEN; SANTAGUIDA; KESHAVARZ et al., 2017) para evitar viés no desenvolvimento de DCs. Gerenciar esses conflitos, retirando participantes com conflitos de discussões específicas, da votação ou do grupo elaborador é essencial para manter o rigor e a transparência no processo de desenvolvimento.

A pontuação média do domínio “Independência editorial” do AGREE II, domínio que inclui como gerenciar conflitos de interesses, foi de 50,0, contrastando com as pontuações médias dos domínios com maior pontuação: 68,4 e 62,4, para “Clareza de apresentação” e “Escopo e finalidade”, respectivamente. Isso indica a necessidade de aumentar a atenção para melhorar o “Gerenciamento de conflitos de interesses” durante o desenvolvimento de DCs.

Constatou-se também que uma “Equipe multiprofissional” é importante para a alta qualidade das DCs e para a qualidade de suas recomendações. Esses resultados sustentam que uma equipe multiprofissional, trabalhando em conjunto e compartilhando diferentes práticas e conhecimentos, pode oferecer melhores resultados para pacientes, organizações e sistemas de saúde (OOSTERHUIS; BRUNS; WATINE et al., 2004; HOPKINS, 2010).

A “Inclusão do representante do paciente na equipe” também pode ser importante para a qualidade das recomendações nas análises realizadas. Levar em consideração as visões, preferências e valores únicos dos pacientes (ARMSTRONG; MULLINS; GRONSETH et al., 2018), em relação aos benefícios e malefícios do tratamento (CRONIN; MAYO-GAMBLE; STIMPSON et al., 2018), enriquece as DCs, ajuda a minimizar a estigmatização da doença e melhora a adesão do paciente ao tratamento (ROCHA; HARA; PAPROCKI, 2015).

Este artigo tem vários pontos fortes. Primeiro, realizou-se uma pesquisa abrangente em 17 bancos de dados e repositórios de DCs. Ademais, a avaliação da qualidade das DCs e das suas recomendações foi realizada de forma independente por três avaliadores para AGREE II e AGREE-REX, após um rigoroso treinamento dos avaliadores para aumentar a confiabilidade da avaliação da qualidade, e suas discrepâncias foram discutidas até chegar a um consenso. Além disso, outro ponto

forte foi a tradução das DCs por empresas especializadas antes da avaliação pelos três avaliadores.

No entanto, este estudo tem algumas limitações. Para melhor avaliar as DCs e suas recomendações, sempre que possível, foram revisados seus materiais complementares e manuais metodológicos de sua instituição. No entanto, a busca por esses documentos foi realizada nos sites das organizações e pode-se ter perdido alguns documentos adicionais relevantes que viriam a impactar nas avaliações finais.

Ademais, foram incluídas DCs publicadas em idiomas diferentes do inglês, espanhol e português; outros materiais, como vídeos de instituições, não puderam ser avaliados.

Por fim, o fato de observarmos amplos intervalos de confiança em nossas estimativas deve-se a dois pontos fundamentais. O primeiro, refere-se a uma grande variabilidade dos valores de escores de qualidade das DCs. O segundo está relacionado à limitação intrínseca da quantidade de DCs disponíveis para a análise. Deste modo, recomenda-se cautela ao interpretar nossos resultados.

2.6 CONCLUSÃO

Foram identificadas 63 DCs para o tratamento farmacológico da depressão em adultos, com 27,0% classificadas como de alta qualidade e 11,1% com recomendações de alta qualidade. Os fatores “Gerenciamento de conflitos de interesses”, “Equipe multiprofissional” e “Tipo de instituição” foram significativamente associados à maior qualidade no Domínio 3 do AGREE II (> 60%) e no Domínio 1 do AGREE-REX (> 60%), seguidos de “Inclusão de representante do paciente na equipe” que pode ter um papel importante no domínio 1 do AGREE-REX. Os desenvolvedores de DCs devem estar cientes das características acima para obter recomendações mais confiáveis e implementáveis. Assim, reforça-se a necessidade de maior foco na melhora da qualidade das DCs como um todo e, mais enfaticamente, das recomendações.

3 COMPARAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO EM PACIENTES ADULTOS NÃO RESPONDEDORES À PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO

3.1 RESUMO

O objetivo do estudo relatado neste capítulo foi o de avaliar semelhanças e diferenças com relação à sequência recomendada de estratégias das diretrizes clínicas (DCs) mais relevantes para o tratamento da depressão em adultos com resposta ao tratamento de primeira linha. Para tal, foi realizada revisão sistemática da literatura de janeiro de 2011 a agosto de 2020, por meio da Medline, Embase, Biblioteca Cochrane e 12 bancos de dados reconhecidos como repositórios de DCs. A qualidade das DCs foi avaliada por meio do *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II). Os critérios de elegibilidade foram DCs com recomendações farmacológicas descritas para o tratamento de depressão para indivíduos com 18 anos ou mais, em atenção primária ou secundária (ambulatório). Foram incluídas DCs consideradas de alta qualidade ($\geq 80\%$ no domínio 3 do AGREE II) ou reconhecidas como clinicamente relevantes. Dois pesquisadores, independentes, extraíram recomendações para pacientes que não responderam ao tratamento farmacológico de primeira linha das DCs selecionadas. Foram incluídas quarenta e seis DCs e selecionadas oito DCs, das quais cinco DCs foram consideradas de alta qualidade e três DCs foram reconhecidas como clinicamente relevantes. Três DCs não definiram uma resposta inadequada ao tratamento e três DCs não estabeleceram uma sequência clara de estratégias. A duração necessária para o tratamento, para determinar que não houve resposta do paciente, foi explícita em três DCs e discordante em cinco delas. A maioria das DCs concorda em reavaliar o diagnóstico, avaliar a presença de comorbidades e adesão ao tratamento e aumentar a dosagem o mais rápido possível. Todas as DCs recomendam a psicoterapia e substituição de antidepressivos, considerando a potencialização/combinção desses. Concluindo, DCs relevantes apresentam limitações nas recomendações para não respondedores à primeira linha de tratamento antidepressivo, incluindo ausências e divergências na definição de resposta inadequada e sequência de procedimentos recomendados. No geral, a maioria das DCs recomenda reavaliar o diagnóstico, avaliar comorbidades, adesão ao tratamento,

aumentar a dosagem de antidepressivos e adicionar psicoterapia como as primeiras estratégias a serem adotadas.

3.2 INTRODUÇÃO

A depressão é um problema de saúde mental com graves consequências para os indivíduos acometidos. Esse transtorno mental resulta em substanciais perdas profissionais, econômicas, sociais e pessoais devido ao seu caráter incapacitante (THOMPSON, 1989). A OMS estima que cerca de 300 milhões de indivíduos são afetados globalmente pela depressão, que é o principal contribuinte para os mais de 800 mil suicídios registrados anualmente em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Ademais, a depressão pode causar problemas sociais críticos, pois os indivíduos com depressão são menos produtivos, resultando em custos adicionais para seus empregadores e governo (BLOOM; CAFIERO; JANÉ-LLOPIS, 2011).

O número de pessoas com depressão aumentou consideravelmente no mundo desde 1990 (MURRAY *et al.*, 2015). Essa situação sobrecarrega o sistema de saúde e gera maior necessidade de otimização de recursos (CIPRIANI *et al.*, 2018). Assim, desenvolver intervenções baseadas em evidências científicas para alcançar resultados de tratamentos efetivos é um desafio na área da saúde mental (COLLINS *et al.*, 2011), especialmente devido à pandemia de Covid-19, período que se espera aumento ainda maior no número casos, talvez persistindo por vários anos. Com isso, enfatiza-se a necessidade de otimizar mais recursos para gerenciar esse grande desafio (FIORILLO; GORWOOD, 2020). Uma pesquisa da OMS realizada em 2020, mostrou que cerca dos 93% dos países suspenderam os serviços essenciais de saúde mental durante a pandemia de COVID-19, num momento em que a população muito precisava desse serviço (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

As DCs são fundamentais para otimizar os recursos para a área de saúde mental, que terão maior demanda com o aumento da incidência de depressão (HOCHMAN; NAHAS; OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2005). Essas DCs contêm recomendações para otimizar a saúde do paciente e são desenvolvidas por meio da revisão de intervenções e de análise de custo-benefício para cada condição clínica de saúde (ALONSO-COELLO; SCHÜNEMANN; MOBERG *et al.*, 2016). Assim, elas permitem a tomada de decisões clínicas objetivas, ajudam a diminuir a variabilidade

clínica, educam pacientes e profissionais sobre as melhores práticas atualizadas, e melhoram a relação custo-benefício dos cuidados de saúde (INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, 2011).

Dentre as intervenções propostas nas DCs, a farmacoterapia baseada em evidências é uma das estratégias utilizadas no tratamento da depressão (MACQUEEN; SANTAGUIDA; KESHAVARZ *et al.*, 2017). No entanto, o estudo realizado por Gabriel e colaboradores (2020), demonstrou falta de informações sobre as melhores abordagens quanto ao tratamento farmacológico de primeira linha para a depressão. Considerando-se que 40% a 60% dos pacientes respondem ao tratamento de primeira linha, e a remissão após o tratamento antidepressivo é alcançada em apenas uma minoria de pacientes (30% – 45%), há a necessidade de investigar essas lacunas mais detalhadamente para aprimorar as recomendações das DCs (CARVALHO; CAVALCANTE; CASTELO *et al.*, 2007).

Ademais, há a falta de clareza sobre as condutas clínicas nas DCs e há divergências sobre a sequência de estratégias de tratamento a serem adotadas para indivíduos deprimidos que apresentaram resposta inadequada ao tratamento de primeira linha (GABRIEL *et al.*, 2020). Assim, para melhorar as recomendações clínicas aos profissionais de saúde mental e proporcionar melhor assistência aos pacientes, faz-se necessário avaliar com detalhes as recomendações das DCs para pacientes que não respondem adequadamente às intervenções farmacológicas iniciais.

Em face ao exposto, o objetivo do estudo descrito neste capítulo foi o de comparar as recomendações das DCs para o tratamento da depressão em adultos, considerando a resposta inadequada ao tratamento.

3.3 MATERIAIS E MÉTODOS

Ampla pesquisa foi realizada para explorar a qualidade metodológica e a transparência das DCs para o tratamento farmacológico de doenças não transmissíveis, incluindo a depressão.

A pesquisa anterior, realizada por Molino e colaboradores (2017) foi refeita, ampliando-se o período da busca da revisão sistemática. Também foram analisadas a qualidade metodológica e a transparência das DCs.

Utilizou-se o instrumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II) (<https://www.agreetrust.org>) para avaliar a qualidade metodológica das DCs identificadas na pesquisa – etapa fundamental de uma revisão sistemática.

As recomendações de tratamento de depressão para pacientes não respondedores foram obtidas das DCs de alta qualidade ou mais utilizadas na prática clínica (SADDICHHA; CHATURVEDI, 2014). Essas recomendações foram comparadas por meio do método descrito por Gabriel *et al.* (2020), publicação anterior dos autores.

3.3.1 Identificação das diretrizes clínicas

Uma busca abrangente e sistematizada foi realizada nas bases científicas *PubMed*, *Embase* e *Cochrane Library for CPGs* (de *Clinical Practice Guidelines*), publicadas de 1º de janeiro de 2011 a 22 de agosto de 2020 (APÊNDICE H). Também foram consultadas 12 bases de dados tradicionalmente reconhecidas como repositórios das DCs (JOHNSTON; KELLY; HSIEH *et al.*, 2019; MOLINO *et al.*, 2019; GABRIEL *et al.*, 2020). Os documentos obtidos foram gerenciados por meio do software Mendeley®, que permitiu remover duplicatas. Em dezembro de 2021, nova pesquisa foi realizada na literatura para atualizar as DCs incluídas até a referida data.

3.3.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídas apenas as DCs que trouxeram recomendações farmacológicas para tratamento da depressão em indivíduos com 18 anos ou mais. Foram excluídas as seguintes DCs: aquelas que não possuíam o texto completo disponível em português, inglês ou espanhol; aquelas que focaram em tratamento psicoterapêutico ou neuromodulação; e aquelas para populações específicas tais como pacientes com câncer, esclerose múltipla, mulheres grávidas ou lactantes. As DCs apenas para tratamento da depressão bipolar também foram excluídas. As versões mais recentes das DCs, encontradas nos sites das publicações originais das DCs, foram incluídas.

Dois avaliadores leram de forma independente os títulos e resumos dos documentos recuperados, e selecionaram aqueles considerados concordantes aos critérios de elegibilidade. Em seguida, leram o texto completo dos documentos

selecionados e os avaliaram novamente com base nesses critérios. A última versão de cada diretriz clínica (DC), e todos os documentos complementares relacionados, foram avaliados quanto à qualidade metodológica pela aplicação do instrumento AGREE II por dois avaliadores, novamente, de forma independente.

Em qualquer momento do processo, as discrepâncias na aplicação dos critérios de elegibilidade encontradas entre dois avaliadores foram resolvidas também por um terceiro avaliador.

Neste trabalho, as DCs que apresentaram pontuação de 80% ou mais no domínio 3 do instrumento AGREE II, foram consideradas de alta qualidade: estão entre as mais empregadas na prática clínica (SADDICHHA; CHATURVEDI, 2014), ou foram desenvolvidas por uma instituição considerada referência no desenvolvimento de DCs.

3.3.3 Extração de dados gerais e avaliação da qualidade das diretrizes clínicas

Como forma de caracterizar as DCs, os seguintes dados foram extraídos: (1) tipo de organização que elaborou as DCs (governamental ou sociedade especializada); (2) país; (3) método utilizado para classificar as evidências; (4) método de desenvolvimento das DCs (metodologia de adaptação ou outros métodos). Formulários previamente validados (MOLINO *et al.*, 2019) foram utilizados por dois revisores independentes para a extração de dados.

Para a avaliação da qualidade das DCs, todos os avaliadores passaram por um treinamento rigoroso no AGREE II antes de usá-lo com a finalidade de realizar a avaliação de qualidade. Os detalhes foram descritos em artigo previamente publicado que se encontra no APÊNDICE B.

Três pesquisadores independentes avaliaram as DCs usando os seis domínios AGREE II. O AGREE II contém vinte e três itens agrupados em seis domínios e duas classificações globais (itens de avaliação geral).

Os domínios do AGREE II avaliam dimensões diferentes da qualidade de DCs (BROUWERS *et al.*, 2010): Escopo e finalidade (domínio 1); Envolvimento das partes interessadas (domínio 2); Rigor de desenvolvimento (domínio 3); Clareza de apresentação (domínio 4); Aplicabilidade (domínio 5); e Independência editorial (domínio 6). Uma escala *Likert*, variando de 1 a 7, foi utilizada para avaliar os vinte e três itens. Os revisores inseriram uma nota na plataforma AGREE II por item. O cálculo

foi feito automaticamente na plataforma para cada domínio.

Da mesma forma que feito para as discrepâncias de elegibilidade citadas anteriormente, quando foram encontradas discrepâncias de pontuação, a discussão sobre a avaliação foi realizada até que um consenso fosse alcançado. A pontuação foi calculada individualmente para cada domínio.

Devido à substancial heterogeneidade dos itens de avaliação geral, esses não foram usados nas nossas análises. O domínio 3 do AGREE II (Rigor de desenvolvimento) foi utilizado para classificar uma DC como “alta qualidade”, pois esse é o item mais importante quanto à confiabilidade das recomendações (HOFFMANN-EßER *et al.*, 2018).

3.3.4 Comparação de recomendações

Dois pesquisadores, de forma independente, extraíram todas as recomendações das DCs incluídas. A versão final dos quadros comparativos de recomendações foi alcançada após duas rodadas de discussão.

As recomendações foram agrupadas pelos principais tópicos: terminologia para capacidade de resposta e estratégias de gestão recomendadas. As terminologias e sequências das estratégias terapêuticas foram comparadas entre as DCs, e as estratégias e terminologias que as DCs tinham em comum foram sintetizadas em um quadro.

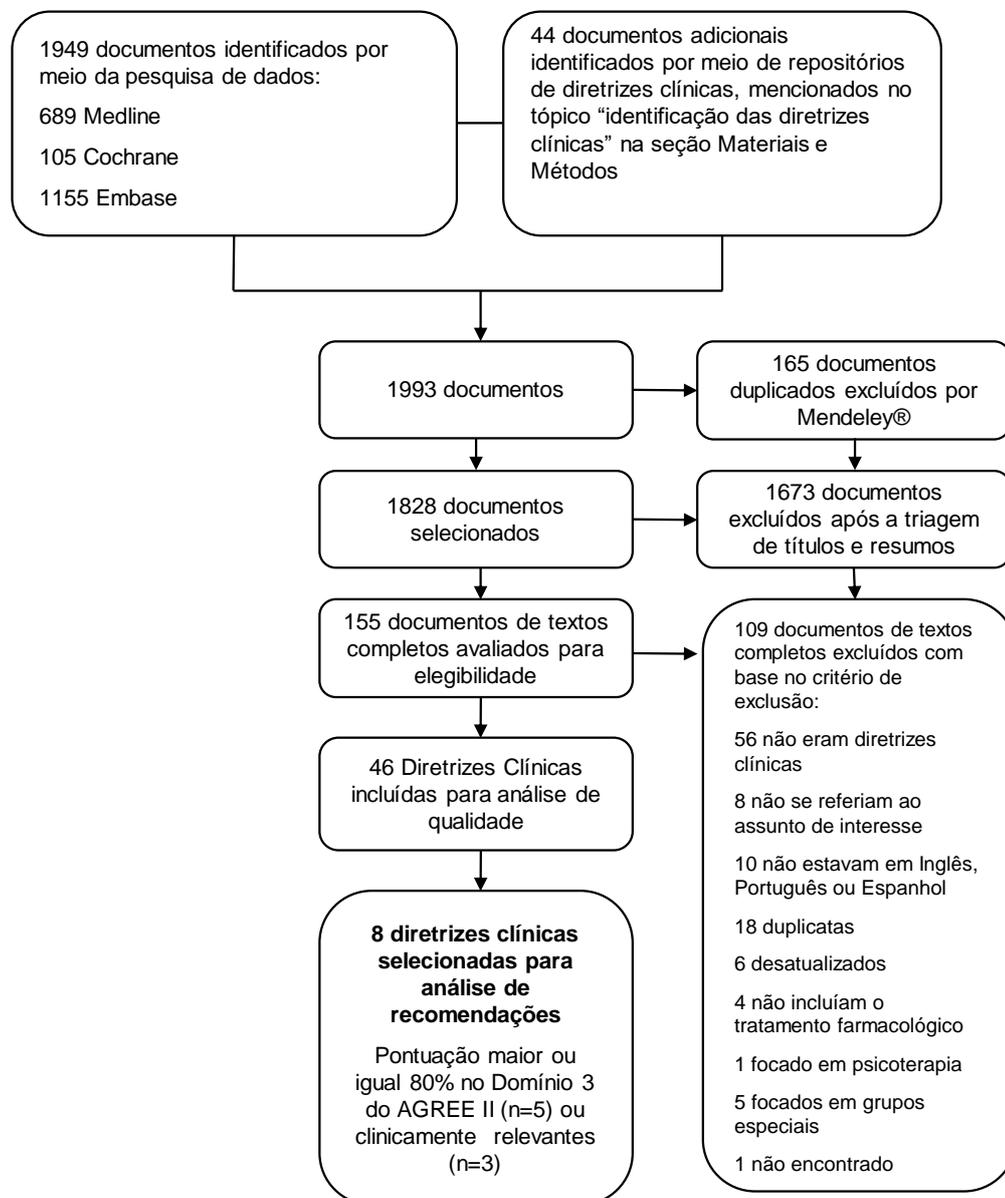
3.3.5 Aspectos éticos

Este estudo consiste de pesquisa em bases de dados da literatura e repositórios de DCs, sem envolvimento de seres humanos na pesquisa. Assim, está dispensado da avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP), conforme Resolução nº 674/2022 do Conselho Nacional de Saúde.

3.4 RESULTADOS

Foram identificados 1.949 registros na busca nas bases científicas, sendo 689 na *Medline*, 105 na *Cochrane Library*, 1.155 na *Embase*, e 44 das outras 12 repositórios específicos para DCs. Após a remoção de 165 duplicatas, restaram 1.828 documentos. Desses, incluímos 46 DCs (Tabela 3.1) para avaliação de qualidade, e selecionamos 8 DCs delas para análise das recomendações (Figura 3.1).

Figura 3.1 – Fluxograma que descreve o processo de seleção de diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento da depressão, publicados entre janeiro de 2011 a agosto de 2020



Fonte: Elaboração própria (2021).

As razões para incluir/excluir documentos estão descritas no APÊNDICE I. As características de todas as 46 DCs identificadas para avaliação da qualidade estão incluídas na Tabela 3.1. Há considerável variação de qualidade entre as DCs, tal como pode ser observado no valor mediano do domínio 3 do AGREE II, que é de 46,5%, variando de 6% a 89%.

Cinco DCs, que apresentaram escore AGREE II no domínio 3 maior ou igual a 80%, foram consideradas de alta qualidade e selecionadas para a comparação das recomendações. Duas outras [*The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* – CANMAT (KENNEDY; LAM; MCINTYRE; *et al.*, 2016), e *American Psychiatric Association – APA-Psychiatry* (GELENBERG; FREEMAN; MARKOWITZ, 2010)] também foram selecionadas com base em sua ampla aceitação (SADDICHHA; CHATURVEDI, 2014), e uma adicional [*US Department of Veterans Affairs (VA), US Department of Defense (DoD) – VA/DoD CPG for the Management of Major Depressive Disorder* (MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2016)] – por ter sido considerada pela Academia Nacional de Medicina (EUA) como líder no desenvolvimento de DCs.

As oito DCs incluídas foram: 1. *Depresión en Personas de 15 Años y Más, do Ministerio de Salud de Chile* (2013) (escore 89%); 2. *Guía de Práctica Clínica (GPC): Detección Temprana y Diagnóstico del Episodio Depresivo y Trastorno Depresivo Recurrente en Adultos: Atención Integral de los Adultos con Diagnóstico de Episodio Depresivo o Trastorno Depresivo Recurrente, Ministerio de Salud de Colombia* (2015) (escore 86%); 3. *Depression in adults: recognition and management from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – UK* (escore 84%) (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009); 4. *Depression, Adults in Primary Care from Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Healthcare Guideline – US* (escore 81%) (TRANGLE *et al.*, 2016); 5. *CPG for the Treatment of Depression across Three Age Cohorts from the American Psychological Association (APA-Psychology) – US* (escore 81%) (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2019); 6. *VA/DoD CPG for the Management of Major Depressive Disorder Work Group* (2016) *from US* (escore 78%); 7. *Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder from the CANMAT 2016 – from Canada* (escore 54%) (KENNEDY *et al.*, 2016); 8. *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder from the APA, Third Edition (APA-Psychiatry) – from US* (escore 46%) (GELENBERG *et al.*, 2010).

A descrição detalhada das estratégias de manejo propostas pelas DCs mais empregadas na prática clínica, ou aquelas com alta qualidade metodológica em relação à resposta inadequada ao tratamento de primeira linha está apresentada no Quadro 3.1.

Tabela 3.1 – Características gerais das diretrizes clínicas (DCs) para o tratamento da depressão, publicados entre janeiro de 2011 e agosto de 2020, e escores em % expressos por domínios do Instrumento AGREE II

Autor, ano da DC	Escore por domínio AGREE II (%)						Organização	Local	Sistema de classificação de evidências	Método de desenvolvimento
	1	2	3	4	5	6				
Ministerio de Salud de Chile, 2012	83	76	89	94	57	17	Governamental	Chile	GRADE#	“De Novo”
Ministerio de Salud de Colombia, 2015	100	85	86	100	96	92	Governamental	Colômbia	GRADE	Adaptado
National Institute for Health and Care Excellence, 2009 (atualizado em 2018)	89	83	84	81	71	75	Governamental	Inglaterra	GRADE	“De Novo”
Trangle <i>et al.</i> , 2016	96	78	81	91	72	97	Consórcio	EUA	GRADE	“De Novo”
American Psychological Association, 2019	91	67	81	80	57	83	Sociedade especializada	EUA	GRADE	“De Novo”
VA/DoD, 2016	93	76	78	94	38	58	Sociedade especializada	EUA	GRADE	“De Novo”
Kaiser Permanente Care Management Institute, 2012	83	63	76	93	46	58	Sociedade especializada	EUA	GRADE	Adaptado
Ministerio de Sanidade, Servicios Sociales e Igualdad, 2014	94	93	70	91	57	53	Governamental	Espanha	Método próprio	“De Novo”
Registered Nurses’ Association of Ontario, 2016	72	74	69	80	76	86	Sociedade especializada	Canadá	Método próprio	“De Novo”
García-Herrera <i>et al.</i> , 2011	70	44	69	80	50	69	Governamental	Espanha	GRADE	“De Novo”
Qaseem <i>et al.</i> , 2016	80	39	69	70	32	67	Sociedade especializada	EUA	GRADE	“De Novo”
Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011	87	46	69	83	14	67	Governamental	México	Método próprio	Adaptado
Secretaría de Salud de México, 2015	81	43	69	80	32	31	Governamental	México	Vários	Adaptado
Secretaría de Salud de México, 2016	94	56	63	81	42	64	Governamental	México	Vários	“De Novo”
Chua <i>et al.</i> , 2012	78	72	60	89	50	28	Governamental	Singapura	Método próprio	Adaptado
Malhi, Bassett, Boyce <i>et al.</i> , 2015	74	63	58	78	24	67	Governamental	Austrália	ND	“De Novo”
Driot, Bismuth, Maurel <i>et al.</i> , 2017	69	30	56	72	11	83	Autores independente	França	ND	“De Novo”
Bauer, Pfenning, Severus <i>et al.</i> , 2013	61	54	54	83	32	75	Governamental	Vários	Método próprio	“De Novo”
Kennedy <i>et al.</i> , 2016	63	48	54	89	26	53	Sociedade especializada	Canadá	Método próprio	“De Novo”
Dua, Barbui, Clark <i>et al.</i> , 2011	69	74	50	74	29	75	Governamental	Vários	GRADE	“De Novo”
McIntyre <i>et al.</i> , 2107	87	56	48	83	32	69	Sociedade especializada	EUA	Método próprio	“De Novo”
Bauer, Severus, Köhler <i>et al.</i> , 2015	69	48	47	61	28	75	Sociedade especializada	Vários	Método próprio	“De Novo”
Malaysian Health Technology Assessment Section, 2019	81	50	47	70	54	78	Governamental	Malásia	SIGN adaptado	“De Novo”

Autor, ano da DC	Escores por domínio AGREE II (%)						Organização	Local	Sistema de classificação de evidências	Método de desenvolvimento
	1	2	3	4	5	6				
Gelenberg <i>et al.</i> , 2010 (APA- Psychiatry)	48	43	46	83	44	42	Sociedade especializada	EUA	Método próprio	“De Novo”
Cleare, Pariente, Young <i>et al.</i> , 2015	67	57	40	69	13	58	Sociedade especializada	Inglaterra	Método próprio	“De Novo”
Ruberto, Jha, Murrough, 2020	43	11	35	39	1	72	Autores independentes	EUA	ND	“De Novo”
Guidelines and Protocols Advisory Committee, 2013 (Canadá)	85	37	35	85	39	42	Governamental	Canadá	Método próprio	“De Novo”
Giakoumatos, Osseir, 2019	61	19	33	83	26	75	Sociedade especializada	EUA	ND	“De Novo”
Bauer, Severus, Möller <i>et al.</i> , 2017	56	41	23	76	21	50	Sociedade especializada	Vários	Método próprio	“De Novo”
Bennabi, Charpeaud, Yroni <i>et al.</i> , 2019	50	33	22	65	13	67	Sociedade especializada	França	ND	“De Novo”
Grobler, 2016	50	48	19	67	13	19	Sociedade especializada	África do Sul	ND	“De Novo”
Connolly, Thase, 2011	63	17	17	52	13	72	Autores independentes	EUA	ND	“De Novo”
Wang, Bahk, Seo <i>et al.</i> , 2017	56	13	17	43	6	58	Sociedade especializada	Coreia	ND	“De Novo”
Park, Zarate, 2019	33	22	17	50	18	31	Autores independentes	EUA	ND	“De Novo”
Voineskos <i>et al.</i> , 2020	44	11	15	50	10	22	Autores independentes	Canadá	ND	“De Novo”
Voytenko, Nykamp, Achtyes <i>et al.</i> , 2018	54	39	15	65	8	42	Sociedade especializada	EUA	ND	“De Novo”
Piotrowski, Gondek, Rymaszewski, <i>et al.</i> , 2017	54	26	15	72	25	50	Sociedade especializada	Polônia	ND	“De Novo”
Bayes, Parker, 2019	46	22	14	48	7	33	Autores Independentes	Austrália	ND	“De Novo”
Malhi, Hitching, Berk <i>et al.</i> , 2013	44	20	13	63	17	39	Governamental	Austrália	ND	“De Novo”
Mulsant, Blumberger, Ismail <i>et al.</i> , 2014	50	28	13	61	8	36	Governamental	Canadá	ND	“De Novo”
Avasthi, Grover, 2018	70	24	12	80	36	0	Autores independentes	Índia	ND	“De Novo”
Möller, Bitter, Bobes <i>et al.</i> , 2012	28	15	12	11	10	33	Governamental	Vários	ND	“De Novo”
Busch, Sandberg, 2012	46	11	10	65	15	17	Autores independentes	EUA	ND	“De Novo”
Taylor, 2014	41	7	8	57	8	33	Autores independentes	EUA	ND	“De Novo”
Sánchez, Santos, 2019	54	24	6	61	8	33	Autores independentes	Espanha	ND	“De Novo”
Gautam, Jain, Gautam <i>et al.</i> , 2017	39	20	6	57	15	0	Autores independentes	Índia	ND	“De Novo”

#Versão modificada do GRADE.

DC = diretrizes clínicas; AGREE II = *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*; GRADE = *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*; VA/DoD = *Department of Veterans Affairs (VA), US Department of Defense (DoD)*; ND = não disponível; SIGN = *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; EUA = Estados Unidos da América; APA- Psychiatry = American Psychiatric Association.

Fonte: Elaboração própria (2021).

Quadro 3.1 – Estratégias para resposta inadequada ao tratamento de primeira linha da depressão de acordo com as diretrizes clínicas (DCs) publicadas entre janeiro de 2011 a agosto de 2020 (DCs mais empregadas na prática clínica, ou DC com alta qualidade metodológica)

Autor, ano da DC	Terminologia e definição de resposta adequada	Estratégias recomendadas
Ministerio de Salud de Chile, 2012	<p>Refratário ou resistente ao tratamento: não há resposta adequada à farmacoterapia na dosagem usual ou quando há resposta pobre ou inadequada a um ou mais tratamentos.</p> <p>Remissão: ausência de sinais e sintomas por 2 meses.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reavaliação do diagnóstico 2. Ajustar a dosagem 3. Substituir para um antidepressivo diferente 4. Potencialização com um segundo medicamento (lítio, liotironina ou segundo antidepressivo) 5. Combinação de antidepressivos
Ministerio de Salud de Colombia, 2015	<p>Refratário ou resistente ao tratamento: ausência de remissão substancial dos sintomas depressivos, ou nenhuma melhora do funcionamento com tentativa de farmacoterapia em duração e dosagem adequadas.</p> <p>Remissão: o paciente responde ao tratamento na fase inicial ou aguda (dentro de 12 semanas), e não apresenta novas recidivas na fase de continuação e acompanhamento.</p> <p>Resposta: definida como uma diminuição de 50% na pontuação em uma escala de sintomas depressivos.</p>	<p>Reavaliar o diagnóstico de adesão e eventos adversos, ajustar a dosagem, adicionar psicoterapia, substituir por um antidepressivo diferente, combinar antidepressivos, potencializar com um segundo medicamento (lítio ou hormônio tireoidiano)</p>
National Institute for Health and Care Excellence, 2009 (atualizado em 2018)	<p>Resposta inadequada: nenhuma definição clara é apresentada.</p> <p>Remissão: alívio completo dos sintomas.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verifique a adesão e os eventos adversos 2. Aumente a frequência das consultas e acompanhe os resultados 3. Considere reintroduzir tratamentos anteriores (aumentar a dose) 4. Considere substituir por um antidepressivo alternativo 5. Combinação de medicamentos ou potencialização 6. Tratamento combinado psicológico e medicamentoso
Trangle <i>et al.</i> , 2016	<p>Resposta parcial: redução de 25% a 50% nos sintomas.</p> <p>Resposta: >50% de redução nos sintomas.</p> <p>Remissão: sem sintomas.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reavaliar o envolvimento e adesão do paciente/família 2. Otimizar a dose do antidepressivo 3. Substituir por um antidepressivo diferente 4. Adicionar ou substituir a modalidade de tratamento 5. Adição de psicoterapia cognitiva ou adição de outro medicamento (buspirona ou bupropiona) 6. Reavaliar o diagnóstico e a possibilidade de um diagnóstico bipolar 7. Verificar comorbidades e/ou abuso de substâncias (incluir encaminhamento para atendimento especializado) 8. Terapia de reposição: potencialização com lítio, antipsicóticos ou triiodotironina (T3) e combinação de antidepressivos adicionando bupropiona ou buspirona, mirtazapina + inibidores seletivos de recaptção de serotonina, tricíclicos + inibidores seletivos de recaptção de serotonina 9. Outras estratégias, como eletroconvulsoterapia e hospitalização

American Psychological Association, 2019	Resposta parcial e sem resposta: nenhuma definição clara é apresentada. Remissão: não apresentar mais sintomas. Resposta: redução dos sintomas depressivos.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Substituir de medicação antidepressiva isolada para terapia cognitiva sozinha 2. Substituir medicação antidepressiva isolada para outra medicação antidepressiva 3. Adicionar psicoterapia (psicoterapia interpessoal, terapia cognitivo-comportamental ou terapia psicodinâmica) 4. Potencializar com outro medicamento antidepressivo (não incluir a potencialização com outros medicamentos)
VA/DoD, 2016	Resposta parcial: <50% de melhora nos sintomas. Resposta: melhora > 50% nas pontuações do Questionário da Saúde do Paciente. Remissão: pontuação do Questionário da Saúde do Paciente <4 por pelo menos 1 mês. Sem resposta: nenhuma definição clara é apresentada.	Reavaliar do diagnóstico, comorbidades e adesão, ajustar a dose, potencialização de medicamentos, substituir por outra monoterapia (medicamento ou psicoterapia), reforço com um segundo medicamento incluindo antidepressivo, antipsicótico, lítio, triiodotironina (T3) ou psicoterapia.
Kennedy <i>et al.</i> , 2016	Resposta parcial: redução de 25%–49% nos escores de sintomas. Sem resposta: <25% de redução nos escores de sintomas. Resposta inadequada: resposta parcial e sem resposta.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Otimizar o antidepressivo aumentando a dose 2. Considerar o uso adjuvante de tratamentos psicológicos e de neuroestimulação 3. Substituir por um antidepressivo com eficácia superior 4. Adicionar um medicamento adjuvante, seja em combinação com outro antidepressivo ou potencializado com outro medicamento (por exemplo, triiodotironina) 5. Considerar substituir por um antidepressivo de segunda ou terceira linha 6. Considerar períodos de avaliação mais longos para melhoria 7. Aumentar a dose se não estiver em doses máximas 8. Considerar uma abordagem de gerenciamento de doenças crônicas, com menos ênfase na remissão dos sintomas e mais ênfase na melhora do funcionamento e da qualidade de vida
Gelenberg <i>et al.</i> , 2010 (APA-Psychiatry)	Sem resposta e resposta parcial: nenhuma definição clara é apresentada.	Durante as primeiras semanas – avaliar a adesão, considerar aumentar a dosagem da medicação e aumentar a intensidade da psicoterapia. Para casos graves considerar terapia eletroconvulsiva. De 4-8 semanas – Substituir por um antidepressivo diferente, substituir ou potencializar com psicoterapia, terapia de potencialização com outro antidepressivo ou outro medicamento ou terapia eletroconvulsiva.

DC = Diretriz Clínica; VA/DoD = *Department of Veterans Affairs (VA)*, *US Department of Defense (DoD)*; APA- Psychiatry = American Psychiatric Association.

Fonte: Elaboração própria (2021).

Quadro 3.2 – Resumo das definições de uso e estratégias para resposta inadequada ao tratamento de primeira linha da depressão, de acordo com as diretrizes clínicas (DCs) publicadas entre janeiro de 2011 e agosto de 2020 (DCs mais empregadas na prática clínica, ou DC com alta qualidade metodológica)

Itens	Autor e ano da diretriz clínica							
	Ministerio de Salud de Chile, 2013	Ministerio de Salud de Colômbia, 2015	NICE, 2009	Trangle <i>et al.</i> , 2016 (ICSI)	Management of Major Depressive Disorder Working Group, 2016	American Psychological Association, 2019	Kennedy <i>et al.</i> , 2019 (CANMAT)	Gelenberg <i>et al.</i> , 2010 (APA-Psychiatry)
Definição clara da resposta ao tratamento								
Sem resposta							✓	
Resposta inadequada							✓	
Remissão	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Resposta		✓		✓	✓	✓		
Resposta parcial				✓	✓		✓	
Refratário ou resistente	✓	✓						
Tempo de tratamento necessário para declarar uma resposta inadequada (semanas)	-	3	4	6	-	-	2-4	4-8
Tempo que deve decorrer antes de aumentar a dose		-	3-4	-	-	-	2-4	-
Manejo de resposta inadequada ou depressão resistente								
Substituição de antidepressivos	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Considerar potencializar /combinar os medicamentos	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓*
Ajustar dosagem	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
Adicionar psicoterapia à farmacologia		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Avaliar a adesão ao tratamento		✓	✓	✓	✓		✓*	✓
Reavaliar o diagnóstico	✓	✓	✓*	✓	✓		✓*	
Avaliar comorbidades	✓*	✓*		✓	✓		✓*	✓*

Substituir antidepressivos para tratamento não farmacológico				✓	✓	✓		✓
Considerar a neuroestimulação				✓			✓	✓
Verificar a ocorrência de efeitos colaterais		✓	✓		✓			
Considerar o abuso de substâncias		✓*		✓			✓*	
Aumentar a frequência das consultas			✓					✓
Considerar períodos mais longos para melhoria							✓	
Experimentar tratamentos anteriores			✓					

*Não listado na seção de recomendações, mas mencionado na diretriz de prática clínica; NICE = *National Institute for Health and Care Excellence*; ICSI = *Institute for Clinical Systems Improvement*; CANMAT = *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*; APA- Psychiatry = *American Psychiatric Association*.

Fonte: Elaboração própria (2021).

A terminologia para a capacidade de resposta ao tratamento de primeira linha e a definição precisa da terminologia variou entre as DCs. Foram encontrados os termos remissão (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009; MINISTERIO DE SALUD DE CHILE, 2013; MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA, 2015; MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2016; TRANGLE; GURSKY; HAIGHT, 2016; AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2019), resposta (MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA, 2015; MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2016; MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA, 2015; AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2019), resposta parcial (KENNEDY *et al.*, 2016; MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2016; TRANGLE; GURSKY; HAIGHT, 2016), sem resposta (KENNEDY *et al.*, 2016), resposta inadequada (KENNEDY *et al.*, 2016), e refratária ou resistente ao tratamento (MINISTERIO DE SALUD DE CHILE, 2013; MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA, 2015) (Quadro 3.2).

Dentre as oito DCs mais empregadas na prática clínica e aquelas com alta qualidade metodológica, quatro utilizaram os termos, mas não apresentaram uma definição completa dos mesmos (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009; GELENBERG; FREEMAN; MARKOWITZ, 2010; MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2016; AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2019) (Quadro 3.1) e três DCs também não estabeleceram o tempo de tratamento necessário para declarar uma resposta como inadequada (MINISTERIO DE SALUD DE CHILE, 2013; MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2016; TRANGLE; GURSKY; HAIGHT, 2016).

A maioria (6/8, 75%) das DCs recomenda como primeiros passos para avaliar a adesão ao tratamento, reavaliar o diagnóstico e/ou avaliar comorbidades. A maioria (7/8, 87,5%) das DCs enfatizou a importância de ajustar a dose do antidepressivo nos casos em que os pacientes não respondem ao tratamento de primeira linha. No entanto, apenas as DCs NICE (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009) e CANMAT (KENNEDY *et al.*, 2016) estabeleceram ou especificaram o período que deve ser aguardado para aumentar a dose do antidepressivo: 3 a 4 semanas; e 2 a 4 semanas, respectivamente. A adição de psicoterapia foi recomendada por sete (7/8, 87,5%) DCs; três (3/8; 37,5%) recomendaram a neuroestimulação, e quatro (4/8, 50%) recomendaram a substituição de tratamento farmacológico com antidepressivos por tratamento não farmacológico.

Outras recomendações, embora mencionadas com menos frequência, foram: avaliar a ocorrência de efeitos colaterais (3/8, 37,5%); a DC APA-Psiquiatria (GELENBERG; FREEMAN; MARKOWITZ, 2010) especifica que a substituição de medicamento deve ser considerada; verificar o abuso de substâncias (3/8, 37,5%); aumentar a frequência de consultas (2/8, 25%); tentar tratamentos anteriores (1/8, 12,5%); e considerar períodos mais longos para avaliação da melhora (1/8, 12,5%) (Quadro 3.2).

Todas as DCs incluíram a recomendação de substituição de antidepressivos e adição de outros medicamentos. Algumas DCs usaram o termo “combinação” para o uso de dois antidepressivos, e “potencialização” para adicionar outro de classe de medicamento ao antidepressivo, enquanto outras DCs não fizeram essa distinção.

A DC APA-Psicologia (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2019) incluiu a possibilidade de adicionar outro antidepressivo, mas não informou a

possibilidade de adicionar outros medicamentos. Seis (6/8, 75%) DCs recomendaram substituir o antidepressivo, antes de combinar ou potencializar as estratégias (MINISTERIO DE SALUD DE CHILE, 2013; MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA, 2015; KENNEDY *et al.*, 2016; MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2016; TRANGLE; GURSKY; HAIGHT, 2016; AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2019).

Em relação à combinação e a potencialização, apenas a DC do MS Chile (1/8 – 13%, MINISTERIO DE SALUD DE CHILE, 2013) estabeleceu uma sequência entre eles, recomendando primeiro a potencialização e depois a combinação. A maioria (6/8; 75%) das DCs foram concordantes com a inclusão de antipsicóticos, lítio e triiodotironina (T3) como estratégias de potencialização do tratamento antidepressivo.

3.5 DISCUSSÃO

Embora existam muitas modalidades de tratamento para o manejo da depressão, a farmacoterapia continua sendo a estratégia de primeira linha mais comumente empregada (MACQUEEN; SANTAGUIDA; KESHAVARZ *et al.*, 2017). No entanto, a remissão clínica após o tratamento com antidepressivos de primeira linha é alcançada em minoria de pacientes (CARVALHO *et al.*, 2007; TAYLOR, 2014). Assim, nessa revisão, foram comparadas as recomendações sobre a resposta inadequada ao tratamento antidepressivo de primeira linha de oito DCs: cinco com escore AGREE II domínio 3 maior ou igual a 80% e três mais utilizadas na prática clínica para o manejo da depressão em adultos.

A maioria das DCs concorda com a necessidade de reavaliar o diagnóstico, avaliar a presença de comorbidades, avaliar a adesão ao tratamento, ajustar a dosagem do antidepressivo e adicionar psicoterapia como os primeiros passos para aqueles que não respondem ao tratamento antidepressivo de primeira linha. No entanto, os achados desta pesquisa revelaram falhas importantes nas recomendações, incluindo não apresentar uma definição padronizada de resposta adequada/inadequada/parcial; e não estabelecer o tempo de tratamento necessário para declarar uma resposta inadequada/parcial/não resposta.

Todas as DCs incluíram a possibilidade de substituição do antidepressivo, potencialização com outros medicamentos e combinação de antidepressivos, mas três DC não recomendaram uma sequência entre eles.

3.5.1 Concordância entre as diretrizes clínicas

Considerando os primeiros passos para uma resposta inadequada ao tratamento antidepressivo de primeira linha, reavaliar o diagnóstico quase sempre é um dos primeiros passos.

As DCs recomendaram a investigação de bipolaridade, transtornos de personalidade e presença de outras comorbidades. A avaliação da adesão ao tratamento também foi frequentemente incluída entre os primeiros passos.

Algumas DCs foram elaboradas com base em outras DCs e suas recomendações foram idênticas em vários aspectos. Nesse sentido, a diretriz colombiana (MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA, 2015) incluiu a avaliação da adesão como o primeiro passo para pacientes com resposta inadequada ao tratamento, assim como sua fonte DC, o NICE (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009).

O aumento de dose, outra recomendação frequente, curiosamente não tem respaldo consistente na literatura. Tem sido sugerido que um aumento na dosagem da maioria dos antidepressivos pode ser eficaz para alguns pacientes, parcialmente determinado por diferenças individuais nas enzimas metabolizadoras, mas não para outros (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009).

Todas as DCs incluíram a possibilidade de substituição e adição de outro medicamento e a maioria delas recomendou a substituição para outro antidepressivo antes de combinar ou potencializar as estratégias (Quadro 3.1).

Outra convergência da maioria das DCs foi a inclusão de antipsicóticos, lítio e T3 como estratégia de potencialização do tratamento antidepressivo (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009; GELENBERG; FREEMAN; MARKOWITZ, 2010; MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA, 2015; KENNEDY *et al.*, 2016; MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2016; TRANGLE; GURSKY; HAIGHT, 2016).

A adição de psicoterapia ao tratamento antidepressivo foi recomendada por todas as DCs, exceto pela diretriz MS Chile (MINISTERIO DE SALUD DE CHILE, 2013). Essa estratégia pode diminuir o abandono do tratamento, melhorar a adesão à farmacoterapia e aumentar a eficácia do tratamento (PAMPALLONA *et al.*, 2004; CUIJPERS; DEKKER; HOLLON *et al.*, 2009).

3.5.2 Divergências e limitações das diretrizes clínicas

Entre as limitações das DCs, observou-se alta heterogeneidade na qualidade do rigor do desenvolvimento (domínio 3 do AGREE II). Esse é um achado difícil de explicar. O Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V (DSM V) substituiu o DSM IV em 2013 e os critérios de diagnósticos para o transtorno depressivo foram atualizados. Tal modificação pode impactar na identificação de casos e na estimativa da prevalência de depressão. No entanto, os critérios diagnósticos não são cobertos pelo Instrumento AGREE II e as diferenças de qualidade entre as DCs podem não ter sido influenciadas por essa modificação na versão do DSM.

As DCs eram de anos diferentes e o APA-Psychiatry, publicado em 2010, o mais antigo incluído, recebeu a pior pontuação em qualidade de rigor no desenvolvimento. Para a APA- Psychiatry e outras DCs, é possível que a ausência de uma versão mais atualizada possa ter contribuído para sua baixa avaliação pelo AGREE II.

É preocupante que a definição padronizada de uma resposta inadequada/adequada/parcial não foi observada em três das DCs. Esse é um ponto problemático, considerando que foram selecionadas as DCs mais empregadas na prática clínica ou aquelas com alta qualidade metodológica (MACCQUEEN *et al.*, 2017). A ausência de uma definição padronizada sobre um aspecto tão central para o tratamento limita a aplicabilidade das recomendações, aumentando o risco de curso mais grave de depressão e, potencialmente, o suicídio (NEMEROFF, 2007). MacQueen *et al.* (2017), usando o AGREE II, também encontraram uma indefinição para resposta inadequada ao tratamento antidepressivo em sua revisão de 21 DCs para o tratamento de depressão, publicadas entre 1980 e 2015.

Para pacientes com resposta inadequada ou parcial, todas as DCs incluíram a possibilidade de substituição e/ou adição de outro medicamento. Embora todas as DCs tenham recomendado a substituição de antidepressivos para uma resposta antidepressiva inadequada, há poucas evidências científicas que apoiem essa abordagem (BSCHOR; KERN; HENSSLER *et al.*, 2018).

Cinco DCs recomendaram substituir por outro antidepressivo antes de combinar ou potencializar as estratégias (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009; MINISTERIO DE SALUD DE CHILE, 2013; KENEDDY

et al., 2016; AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2019). No entanto, a maioria das DCs não especificou se a substituição deve ser feita dentro da mesma classe, ou para uma classe diferente de antidepressivos (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009). Aqui, tem-se uma diferença específica na diretriz CANMAT (KENEDDY *et al.*, 2016): sua recomendação foi de, primeiramente, mudar para um antidepressivo mais eficaz, depois, para combinação ou potencialização, e então, substituir por um antidepressivo de segunda ou terceira linha.

De fato, as DCs não são consensuais quanto ao uso dos termos “combinação” e “potencialização”. O conceito de “potencialização” (para denominar a adição de um medicamento não antidepressivo ao antidepressivo) e o termo “combinação” (para designar o uso de dois antidepressivos) não foram adotados por todas as DCs.

A diretriz CANMAT (KENEDDY *et al.*, 2016) utilizou o termo “tratamento adjuvante” para denominar combinação de dois antidepressivos ou potencialização com outro medicamento. Enquanto, a diretriz da APA-Psicologia (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2019) empregou a denominação “potencializar” para designar somente o uso de dois antidepressivos. Além disso, a diretriz da APA-Psicologia sugeriu a possibilidade do uso de dois antidepressivos, mas não incluiu a possibilidade de potencialização com outros medicamentos.

A maioria das DCs não indicou ao leitor o que pode ser tentado primeiro – potencialização ou combinação. Apenas a DC ICSI (TRANGLE; GURSKY; HAIGHT, 2016) estabeleceu uma sequência, recomendando que a combinação de fármacos deve ser tentada primeiro e, só depois, a potencialização.

Outro ponto relevante de variações entre as DCs foi em relação às recomendações de uma classe específica de antidepressivos ou de medicamentos. A DC CANMAT (KENEDDY *et al.*, 2016) indicou especificamente os antidepressivos e outros medicamentos para serem usados como medicamentos adjuvantes – medicamentos que não são recomendados –, e também descreveu os critérios para o médico decidir sobre a substituição medicamentosa e tratamento adjuvante, incluindo a preferência do paciente. Por outro lado, outras DCs, como, por exemplo, a da APA-Psiquiatria (GELENBERG; FREEMAN; MARKOWITZ, 2010), não especificou os antidepressivos em suas recomendações. Deve-se considerar que as discrepâncias de escolhas de estratégias ou medicamentos específicos encontrados

podem ser regidas por disponibilidade ou custo locais, além de estruturas de evidência para decisão (ALONSO-COELLO *et al.*, 2016).

Embora a maioria das DCs tenha sido congruente com a inclusão de antipsicóticos, lítio e T3, como estratégias de potencialização ao tratamento antidepressivo, essas DCs geralmente não estabeleceram a sequência entre os antidepressivos (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009; GELENBERG; FREEMAN; MARKOWITZ, 2010; MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA, 2015; KENNEDY *et al.*, 2016; MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2016; TRANGLE; GURSKY; HAIGHT, 2016).

Essa revisão tem algumas limitações a serem consideradas como a inclusão apenas de documentos escritos em inglês, português ou espanhol. Em adição, as recomendações das DCs, geralmente, foram descritas em uma seção específica. Mas em algumas DCs, as recomendações também foram encontradas ao longo do texto, dificultando a garantia do acesso e validação de todas elas. Para minimizar esse problema, foi incluído o conteúdo da seção de recomendações e também foi realizada uma busca abrangente nas DCs para recomendações adicionais.

Outra limitação a ser considerada é a qualidade questionável da evidência de estudos de eficácia primária para várias abordagens terapêuticas. Assim, o desacordo entre as DCs pode, pelo menos em parte, refletir essa condição. Por último, alguns aspectos foram analisados, mas a lista de divergências entre as DCs é longa e pode haver pontos importantes que não foram discutidos aqui.

Entretanto, essa revisão tem muitos pontos fortes, tais como o uso do AGREE II para selecionar DCs com alta qualidade, a inclusão de três DCs adicionais entre as mais empregadas na prática clínica (GELENBERG; FREEMAN; MARKOWITZ, 2010; KENNEDY *et al.*, 2016), e a seleção e extração de dados realizadas por dois pesquisadores de forma independente.

Além disso, as convergências e divergências entre as DCs identificadas nesse estudo podem oferecer oportunidades para os profissionais revisarem sua prática e ajudarem as instituições no desenvolvimento e adaptação de DCs para o tratamento da depressão.

Também é importante destacar que as discrepâncias entre as DCs têm levado os profissionais de saúde a hesitar em aplicar as DCs na prática clínica (SHEKELLE,

2018). A melhoria da qualidade dessas ajudará os profissionais de saúde na implementação das DCs (ZAFRA-TANAKA *et al.*, 2019).

A aceitação pelos médicos é a chave para a implementação efetiva das DCs (FARQUHAR; KOFA; SLUTSKY, 2002) e a obtenção de um atendimento ideal ao paciente. Os profissionais de saúde têm um tempo limitado para ler uma literatura confiável e as DCs são essenciais para a tomada de decisão.

Este estudo mostra tópicos que podem ser revisados e aprimorado podendo trazer repercussões positivas para o desenvolvimento e aprimoramento de DCs para o tratamento da depressão.

3.6 CONCLUSÃO

A maioria das DCs para o tratamento da depressão convergem para inclusão da verificação da adesão ao tratamento, reavaliação do diagnóstico, avaliação de comorbidades, alteração de dosagem do antidepressivo e inclusão da psicoterapia como primeiros passos para pacientes não responsivos a antidepressivos de primeira linha. A substituição de antidepressivos e a potencialização ou combinação de medicamentos também são estratégias incluídas.

As DCs com alta qualidade metodológica e as três mais empregadas na prática clínica para o tratamento da depressão possuem algumas limitações. De acordo com o nosso estudo, as DCs apresentam diferenças nas recomendações específicas para pacientes não responsivos, principalmente na sequência de estratégias recomendadas. Além disso, algumas não apresentam uma definição padronizada de resposta adequada/parcial/inadequada e diferem em relação à duração do tratamento necessário para declarar que um paciente não responde ao tratamento. Assim, os tópicos acima destacados merecem maior consideração na elaboração de futuras DC.

4 COMPARAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DEPRESSÃO RESISTENTE

4.1 RESUMO

A depressão é um transtorno de saúde mental grave. Embora exista tratamento eficiente, cerca de 40% dos pacientes com depressão não respondem mesmo após dois tratamentos com antidepressivos. Essa é uma condição chamada depressão resistente ao tratamento (DRT). Uma abordagem eficiente deve ser dada para reverter a carga significativa causada por essa condição frequente. As diretrizes clínicas (DCs) são instrumentos de promoção da saúde para o diagnóstico e o tratamento. É essencial que, para serem confiáveis, as recomendações das DCs sejam baseadas nas melhores evidências disponíveis. Assim, o objetivo do estudo descrito neste capítulo é o de identificar, avaliar e comparar a qualidade das recomendações para DRT de DCs consideradas de alta qualidade. Para isso, foram pesquisadas as bases de dados PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL, PsycINFO, Biblioteca Virtual em Saúde e repositórios específicos de organizações que desenvolvem DCs. Três pesquisadores independentes avaliaram a qualidade das DCs e suas recomendações usando os instrumentos AGREE II e AGREE-REX, respectivamente. Foram selecionadas as DCs de alta qualidade e nessas, verificadas suas divergências e convergências, bem como pontos fracos e fortes. Dezesete DCs foram consideradas de alta qualidade e 7 DCs com recomendações de alta qualidade. No entanto, apenas duas DCs incluíam a definição e recomendações para DRT: a DC do *Department of Veterans Affairs and Department of Defense* dos EUA (Va/DoD) e a DC da Alemanha elaborada pela *Nationale Versorgungs Leitlinie* (NVL). A DC do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) utilizou o termo “resposta inadequada” e um modelo de atendimento escalonado com abordagem dimensional da gravidade da não responsividade; a DC do *Ministerio de Salud* da Espanha e a DC colombiano do *Ministerio de Salud*, adotam o termo DRT após a não resposta a apenas um tratamento; a DC do *Peru EsSalud* foca apenas na depressão leve e não aborda a DRT; a DC da *American Psychological Association* tem recomendações para pacientes, parcialmente responsivos ou não responsivos, mas não usa a definição de DRT. Nossos resultados indicam que não há consenso entre as DCs de alta qualidade

quanto a definição e uso do termo DRT. Além disso, não há, atualmente, uma estratégia terapêutica convergente para DRT a partir de DCs de alta qualidade.

4.2 INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença grave que afeta negativamente os relacionamentos e a produtividade na escola e no trabalho. Essa condição causa sentimento de tristeza e/ou perda de interesse nas atividades da vida cotidiana. Afeta cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo e é considerada um dos problemas de saúde pública mais relevantes do século XXI (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Devido à sua natureza incapacitante, a depressão pode causar diversos prejuízos profissionais, econômicos, sociais e pessoais (THOMPSON, 2010). Além disso, o número de pessoas deprimidas aumentou consideravelmente nos últimos anos, sobrecarregando os sistemas de saúde e gerando uma maior necessidade de otimização de recursos (CIPRIANI *et al.*, 2018). Pacientes com menor resposta ao tratamento da depressão têm maior risco de desfechos graves, incluindo perda de emprego, isolamento e suicídio, o que pode levar a um aumento do custo econômico para a sociedade (NEMEROFF, 2007).

Existem várias classes de antidepressivos, incluindo os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs), os inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs), os antidepressivos tricíclicos, os antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos, os inibidores da monoaminoxidase, entre outros, que são eficazes para o tratamento clínico da depressão (TAYLOR; BARNES; YOUNG, 2018).

Cerca de um terço dos pacientes terá remissão após usar um ISRS e entre 25% e 27% terão remissão após uma tentativa subsequente com outro antidepressivo (RUSH *et al.*, 2009). Além disso, em torno de 40% dos pacientes apresentarão depressão resistente ao tratamento (DRT), definida como uma condição relacionada à falha de resposta após, pelo menos, duas tentativas de tratamento farmacológico com dose e tempo adequados de duração (RUSH *et al.*, 2009).

A DRT é difícil de manejar e os desfechos geralmente são ruins, especialmente quando abordagens não padronizadas são usadas (DUNNER; RUSH; RUSSELL *et al.*, 2006; WOODERSON; JURUENA; FEKADU *et al.*, 2011; FEKADU;

WOODERSON; MARKOPOULO *et al.*, 2009; FEKADU; WOODERSON; DONALDSON *et al.*, 2009).

Nesse sentido, as DCs são uma ferramenta essencial para orientar as decisões clínicas, devendo ser apoiadas pelas melhores evidências disponíveis, reunidas por meio de revisões sistemáticas rigorosas. Ademais, para fornecer uma recomendação, as DCs consideram elementos-chave, como custos, viabilidade, valores e preferências dos pacientes e equilíbrio entre benefícios e danos (INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, 2011; MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2020).

Em recente revisão, realizada por ZAFRA-TANAKA *et al.* (2019), apenas 4 de 11 DCs atingiram a qualidade mínima (70% ou mais no domínio 3) após sua avaliação com a ferramenta AGREE II. Outra revisão mostrou que apenas 6 das 27 DCs poderiam ser classificadas como DCs de alta qualidade baseados em nota maior ou igual a 80% no domínio 3 do AGREE- II (GABRIEL *et al.*, 2020).

A baixa qualidade metodológica das DCs pode causar inconsistências entre as recomendações (SATURNO-HERNÁNDEZ; ANTÓN-BOTELLA; PAYÁ, 2000; MACQUEEN; SANTAGUIDA; KESHAVARZ *et al.*, 2017). Em um estudo comparativo entre as recomendações de farmacoterapia e neuroestimulação no tratamento da depressão foi encontrado consistência baixa nas recomendações para a segunda e terceira linhas de tratamento, ou seja, baixa concordância nas recomendações (BAYES; PARKER, 2018).

Discrepâncias nas recomendações para tratamentos de primeira linha, e para pacientes que não respondem ao tratamento de primeira linha, também foram observadas por MacQueen *et al.* (2017), em um estudo analisando DCs usadas na atenção primária para depressão maior, distímia e depressão subliminar que restringiu língua para o Inglês e que não utilizou o AGREE-REX para avaliar a qualidade das recomendações.

As DCs de alta qualidade são cruciais para o desenvolvimento de recomendações baseadas nas melhores evidências, com um processo transparente e confiável, implementável e aceitável pelas partes interessadas e pelos pacientes. No entanto, deve-se notar que DCs de alta qualidade, ou seja, que obtêm pontuações altas na avaliação AGREE II, não garantem necessariamente recomendações credíveis e implementáveis (AGREE-REX, 2019).

Em resposta à lacuna entre a qualidade da DC e a qualidade das recomendações, a Colaboração AGREE desenvolveu outro instrumento para avaliar a qualidade das recomendações: *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation–Recommendations Excellence - AGREE-REX* (BROUWERS; SPITHOFF; KERKVLIT *et al.*, 2020; BROUWERS; SPITHOFF; LAVIS *et al.*, 2020).

O AGREE-REX inclui fatores adicionais, como aplicabilidade clínica, valores e preferências e implementabilidade. Esses fatores são considerados, pelos desenvolvedores e usuários de DCs, como associados a recomendações mais viáveis, confiáveis e implementáveis.

Embora estudos anteriores tenham avaliado a qualidade metodológica das DCs para o tratamento da depressão, usando o AGREE II e as discrepâncias entre as recomendações (GABRIEL *et al.*, 2020; ALONSO-COELLO *et al.*, 2010; KUNG; MILLER; MACKOWIAK, 2012; MOLINO *et al.*, 2019), nenhum estudo avaliou a qualidade de suas recomendações.

Para melhorar a implementação de práticas clínicas baseadas em evidências, é fundamental avaliar a qualidade das recomendações para ajudar a aumentar a sua confiabilidade e a sua aplicabilidade. Atualmente, existe a necessidade de DCs de alta qualidade, confiáveis e que abordem o manejo da DRT.

Assim, esta revisão sistemática visa a identificar, avaliar e selecionar recomendações de alta qualidade oriundas de DCs, também de alta qualidade, para abordar adequadamente a DRT.

4.3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática realizada nas seguintes bases de dados: MEDLINE (por meio do PubMed), Embase, Cochrane Central, PsycINFO e Biblioteca Virtual em Saúde. A estratégia completa de busca em banco de dados é apresentada no Quadro 2.1 do Capítulo 2. Uma busca manual também foi realizada nos sites das organizações responsáveis pelo desenvolvimento ou compilação de DCs. O protocolo desta revisão sistemática foi publicado por Gabriel, Stein, Melo *et al.* (2022b) e uma cópia do mesmo encontra-se no APÊNDICE B. Em junho de 2022, as bases e repositórios de dados foram novamente pesquisados para atualizar as DCs incluídas.

Resumidamente, foram incluídos todos os documentos que forneceram recomendações para o manejo farmacológico da depressão, independentemente do

método usado para desenvolver as recomendações. Foram excluídas as DCs de uso local ou relacionadas a pacientes com comorbidades específicas.

Títulos e resumos foram selecionados de forma independente por dois revisores para verificar sua elegibilidade. As discrepâncias de elegibilidades foram resolvidas por consenso ou por um terceiro pesquisador. A extração de dados também foi realizada de forma independente e, quando necessário, as discordâncias também foram resolvidas por consenso. Várias características foram extraídas de cada DC, incluindo: ano de publicação ou versão atualizada das DCs, classificação das evidências e instituição ou organização.

A qualidade das DCs foi avaliada por meio do AGREE II (AGREE II, 2009; BROUWERS *et al.*, 2010) e do AGREE-REX. Esse último foi usado para avaliar a qualidade específica das recomendações das DCs (AGREE-REX, 2019).

O treinamento sobre o uso desses instrumentos incluiu uma discussão detalhada dos manuais AGREE II e AGREE-REX, com instruções de uso e artigos chave que utilizaram a mesma metodologia (GABRIEL; STEIN; MELO *et al.*, 2022b).

Apenas DCs consideradas de alta qualidade (escore AGREE II domínio 3 \geq 60%), com recomendações também categorizadas como de alta qualidade (escore AGREE-REX domínio 1 \geq 60%), foram incluídos na síntese dos dados.

As recomendações foram agrupadas em dois tópicos principais: “terminologia para DRT” e “estratégias de manejo recomendadas”. As terminologias e sequências das estratégias terapêuticas foram comparadas entre as DCs e as estratégias, e terminologias que as DCs tinham em comum também foram sintetizadas em um quadro.

4.3.1 Aspectos éticos

Este estudo consiste em pesquisa em bases de dados da literatura e repositórios de DCs, sem envolvimento de seres humanos na pesquisa. Assim, está dispensado da avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP), conforme Resolução nº 674/2022 do Conselho Nacional de Saúde.

4.4 RESULTADOS

4.4.1 Identificação de diretrizes clínicas

Durante a busca, foram recuperados 5.063 documentos, dos quais, 419 duplicatas foram removidas, resultando em 4.644 referências. Foram descartadas referências que não corresponderam ou atenderam aos critérios de elegibilidade e 174 trabalhos foram selecionados para verificação dos textos completos (dois textos completos não puderam ser recuperados).

Um total de 126 documentos foram excluídos e 48 foram incluídos após a revisão do texto completo. Também foram identificados 15 documentos dos repositórios das DCs. Finalmente, 63 DCs foram selecionadas para esta revisão (Figura 2.2- Capítulo 2).

Conforme demonstrado no APÊNDICE J, que descreve as características das 63 DCs avaliadas, 17 DCs foram classificadas como de alta qualidade e, dentre essas, sete DCs também apresentaram recomendações de alta qualidade. Dessas sete, cinco foram excluídas por não se referirem especificamente ao DRT. Os motivos da exclusão de cada uma das DCs estão apresentados no Quadro 4.1.

Quadro 4.1 – Motivos da exclusão de cada uma das diretrizes clínicas (DCs) excluídas

DC (referência)	Motivos da exclusão
Peru EsSalud, 2019 (EsSALUD, 2019)	Se concentra apenas na depressão leve e não aborda a DRT.
National Institute for Health and Care Excellence (2022)	No texto completo, usa modelo de atendimento escalonado, não envolvendo especificamente o conceito de DRT para desenvolver suas recomendações.
Ministerio de Salud, 2015 (MINSALUD, 2015)	Apresenta apenas recomendações baseadas na falha do tratamento após um ensaio apenas, não considerando o fracasso após dois tratamentos, critério adotado nesse trabalho.
American Psychological Association, 2019 (APA, 2019)	Recomendações para pacientes parcialmente responsivos ou não responsivos. Não usa a definição de DRT.
Espanha (Spain Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults, Ministerio de Sanidade, Servicios Sociales e Igualdad, 2014)	Usa o termo “resistência à depressão” e suas recomendações são destinadas a uma resposta inadequada após o fracasso de um ensaio terapêutico e não após dois ensaios, critério adotado nesse trabalho.

Fonte: Elaboração própria (2022).

Portanto, foram avaliadas apenas as DCs da *National Supply Guideline* (Nationale Versorgungs Leitlinie) (NVL, 2015) da Alemanha e a DC Va/DoD (VA/DOD

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2022), que continuam recomendações elaboradas especificamente para DRT. As recomendações dessas duas DCs estão apontadas no Quadro 4.2.

Quadro 4.2 – Estratégias para DRT de acordo com as diretrizes clínicas (DCs) publicadas entre janeiro de 2011 e dezembro de 2021 (DCs com alta qualidade metodológica e de recomendações)

Recomendações	Diretriz Clínica	
	NVL, 2015	Va/DoD, 2022
Potencialização de medicamentos	R	R
Sequência de potencialização	NM	NM
Lítio	R#	NM
Hormônios da tireóide ou outros hormônios	R*	NM
Piscesestimulantes	R*	NM
Dopamina	R*	NM
Carbamazepina	R*	NM
Lamotrigina	R*	NM
Pindolol	R*	NM
Valproato	R*	NM
Cetamina	NM	R
Escetamina	NM	R
Substituição de medicamentos	NM	NM
Sequência entre a substituição de medicamentos	NM	NM
Menção de medicamentos/classes específicas	NM	NM
Combinação	R#	NM
Sequência entre combinação de medicamentos	NM	NM
Menção de medicamentos/ classes específicas	NM	NM
Neuromodulação	R	R
Sequência entre estratégias de neuromodulação	NM	NM
Terapia eletroconvulsiva	R	NR
Estimulação magnética transcraniana repetitiva	NM	R
Estimulação profunda do cérebro	NM	NR
Estimulação do nervo vago	NM	CI
Psicoterapia	R	NM
Sequência entre psicoterapia	NM	NM
Tipo	NM	NM
Avaliação da necessidade de hospitalização	R	NM

DRT denota Depressão Resistente ao Tratamento; diretrizes clínicas (DCs); R recomendado, NR não recomendado, NM não mencionado no texto, R* não deve ser usado rotineiramente, R# não listado na seção de recomendações, mas mencionado no texto da DC, CI mencionado no texto, mas contraindicado nas recomendações, NVL *Nationale Versorgungs Leitlinie*, Alemanha, VA/DoD *Department of Veterans Affairs and Department of Defense*, EUA.

Fonte: Elaboração própria (2022).

Embora as DCs de Va/DoD (2022) e de NVL (2015), sejam semelhantes em relação às suas recomendações de alta qualidade, elas apresentam algumas divergências importantes. De relevância, em relação a potencialização com estratégias de neuromodulação, a eletroconvulsoterapia (ECT) é recomendada pela DC NVL (2015), mas não pela DC Va/DoD (VA/DOD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2022), enquanto a estimulação magnética transcraniana repetitiva é recomendada pela DC Va/DoD (VA/DOD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2022), mas não é mencionada pela DC NVL (2015).

Também existem diferenças em relação a potencialização dos medicamentos. Enquanto a DC NVL (2015) recomenda o uso de lítio e o uso não rotineiro do hormônio da tireoide ou de outros hormônios, psicoestimulantes e agentes dopaminérgicos, a DC Va/DoD (VA/DOD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2022) não inclui esses medicamentos entre as estratégias de potencialização para DRT. Em vez disso, a DC Va/DoD (VA/DOD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2022) recomenda cetamina ou esketamina como estratégias de potencialização para DRT, enquanto a DC NVL (2015) não inclui esses medicamentos. Outras diferenças entre a DC Va/DoD (VA/DOD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2022) e a DC NVL (2015) incluem a combinação de antidepressivos como estratégia para a DRT, recomendada apenas pela DC NVL (2015); a psicoterapia como opção de potencialização terapêutica é recomendada apenas pela DC NVL (2015); e a avaliação da necessidade de internação, recomendada apenas pela DC NVL (2015).

4.5 DISCUSSÃO

Das sete DCs selecionadas que continham recomendações de alta qualidade, apenas duas apresentaram recomendações abordando especificamente a DRT com base na definição que foi adotada nesse trabalho. Portanto, foram incluídas na análise completa das recomendações apenas essas duas DCs, o Va/DoD (VA/DOD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2022) e a NVL (2015) da Alemanha. Ambas tinham recomendações elaboradas especificamente para DRT definida como falha em responder a pelo menos dois ensaios de tratamento farmacológico com dose e tempo de tratamento adequados. As cinco outras DCs restantes, de alta qualidade não se referiram especificamente a DRT, sendo uma focada apenas na depressão leve (ESSALUD, 2019); uma usou um modelo de cuidado escalonado e uma o conceito

dimensional de responsividade (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009); duas DCs consideraram falha do tratamento após apenas um ensaio (MINISTERIO DE SALUD DE CHILE, 2013; MINISTERIO DE SANIDADE, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD, 2014), e uma outra utilizou a denominação de pacientes parcialmente responsivos ou não responsivos, mas não utilizou a definição de DRT (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2019). A diretriz *National Institute for Health and Care Excellence* (2009) foi atualizada em junho de 2022 e incluiu uma orientação de procedimentos intervencionistas para “Estimulação do nervo vago implantado para DRT”. Ainda que nessa recomendação específica os autores utilizem o termo “resistente ao tratamento”, defendem que esse termo não deve ser usado na diretriz como um todo, assim, adotaram um modelo de cuidado escalonado, substituindo o conceito de “resistência” por “nível de resposta” ao tratamento.

4.5.1 O conceito de depressão resistente ao tratamento

Não há consenso quanto à definição e uso do termo DRT. Vários autores sublinharam a falta de uma terminologia comum ou consensual para a resposta ao tratamento da depressão (RYBAK; LAI; RAMASUBBU *et al.*, 2021; VOINESKOS *et al.*, 2020). A DC Va/DoD (VA/DOD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2022) definiu claramente a resistência ao tratamento de acordo com o STAR*D *Trial*, que considera a DRT como uma falha terapêutica após dois tratamentos com antidepressivos adequados (RUSH *et al.*, 2009). Embora a DC do NVL (2015) não forneça claramente uma única definição, reconheceu a definição citada nesse trabalho como uma das mais usadas e, apesar de ter sido frequentemente utilizada nas últimas décadas, o desafio para alcançar sua ampla aceitação continua. Tem sido sugerido que as razões para isso incluem a ausência de critérios padronizados para considerar o que constitui uma falha de ensaio de tratamento adequado e se tratamentos não farmacológicos devem ser considerados ou não (BERMAN; NARASIMHAN; CHARNEY *et al.*, 1997).

Cinco das sete DCs de alta qualidade selecionadas não adotaram o conceito de DRT conforme descrito no presente capítulo. A DC do Ministério da Saúde, Serviços Sociais e Igualdade da Espanha (2014) menciona a falta de uma definição universalmente aceita para DRT, o que dificulta a interpretação dos achados e isso leva a limitações na aplicação de recomendações baseadas em evidências. Essa DC

tem um tópico específico para a DRT, embora a considere como aquela que responde parcialmente ou não ao tratamento, sem exigir o mínimo de duas falhas de tratamento (MINISTÉRIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD, 2014). A DC *National Institute for Health and Care Excellence* (2022) do Reino Unido abandonou o termo “resistência”, defendendo que era percebido como pejorativo e não sustentado por evidências. Em vez disso, recomenda um modelo de cuidado escalonado, substituindo o conceito de resistência pelo nível de resposta ao tratamento. A DC da APA não aborda a DRT e usa o conceito de pacientes não responsivos ou com resposta parcial (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2019).

Essa falta de consenso sobre a definição de DRT complica o desenho de ensaios clínicos e pode prejudicar o atendimento aos pacientes com depressão. Pesquisadores, profissionais de saúde e pacientes se beneficiariam muito de uma definição padrão de DRT.

4.5.2 Diferenças e semelhanças de recomendações de DCs incluídas

Ambas as DCs disponíveis que fornecem recomendações de alta qualidade para DRT se diferem em alguns aspectos.

A DC Va/DoD (2022) recomenda cetamina ou escetamina como estratégias de potencialização de medicamentos para DRT com base em seu apoio por uma revisão sistemática (FOND; LOUNDOU; RABU *et al.*, 2014). No entanto, recomendam cautela com o uso desses medicamentos, pois são necessários estudos com melhor metodologia, baixo risco de viés e maior tempo de seguimento. A DC do NVL (2015) recomenda a potencialização do medicamento para pacientes que não respondem ao tratamento antidepressivo, mas sem a necessidade do diagnóstico da DRT, incluindo lítio, quetiapina, aripiprazol, olanzapina ou risperidona. Por outro lado, essa DC recomenda não usar rotineiramente carbamazepina, lamotrigina, pindolol, valproato, agonistas dopaminérgicos, psicoestimulantes ou hormônios tireoidianos como estratégias de potencialização após falha do tratamento antidepressivo para depressão unipolar (MOTICHAND; RAM, 2020) que é um transtorno de humor caracterizado pela presença de cinco ou mais sintomas dentre anedonia, sentir-se culpado ou inútil demasiadamente, dificuldade de concentração, fadiga, distúrbios do sono, lentificação ou agitação psicomotora, alteração significativa de peso e ideias recorrentes a respeito da morte e de suicídio.

A combinação de medicamentos é brevemente citada como uma opção válida para DRT pela DC do NVL (2015). No entanto, essa DC não fornece recomendações sobre quais antidepressivos específicos ou classes de antidepressivos podem ser combinados. A DC Va/DoD (MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2022) não menciona a combinação de antidepressivos nem para DRT nem para pacientes que apresentaram resposta parcial ou limitada ao tratamento inicial.

As duas DCs incluem a substituição de medicamentos como uma opção de tratamento após a primeira falha do antidepressivo, o que está de acordo com a descoberta de que a maioria das DCs recomenda essa modificação antes da potencialização ou combinação medicamentosa (GABRIEL *et al.*, 2022a). Elas não mencionam a substituição de antidepressivos entre as recomendações para DRT.

Entre a neuromodulação e outras estratégias somáticas, a DC do NVL (2015) recomenda a eletroconvulsoterapia, mas não menciona a estimulação magnética transcraniana. A DC Va/DoD (MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2022) menciona várias estratégias somáticas para pacientes com DRT, incluindo estimulação cerebral profunda, terapia eletroconvulsiva, estimulação magnética transcraniana e estimulação do nervo vago.

Considerando estratégias não recomendadas, Va/DoD (MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP, 2022) não recomenda o uso de estimulação do nervo vago. Os autores apontam que os potenciais benefícios podem ser superados por efeitos adversos comuns desse procedimento, incluindo alteração da voz, disfagia, dispneia, infecção, tontura, astenia, dores no peito, palpitações ou paralisia das cordas vocais. A DC do NVL (2015) não tem nenhuma não recomendação específica, exceto não usar rotineiramente carbamazepina, lamotrigina, pindolol, valproato, agonistas dopaminérgicos, psicoestimulantes ou hormônios tireoidianos para depressão unipolar.

Em relação à psicoterapia, apenas a DC do NVL (2015) destaca que a psicoterapia deve ser uma das estratégias para pacientes com DRT, enquanto a DC Va/DoD (VA/DOD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2022) diz que essa é uma estratégia de potencialização para pacientes com resposta parcial ou limitada ao tratamento de primeira linha.

4.6 CONCLUSÃO

Identificou-se que as DCs de alta qualidade publicadas nos últimos onze anos com recomendações de alta qualidade não fornecem recomendações convergentes para o tratamento de DRT. É importante notar que há falta de consenso quanto à definição e aplicação clínica da DRT. No presente trabalho, adotou-se a definição apoiada pelo STAR*D *Trial*, que considera a DRT como uma falha terapêutica após duas terapias antidepressivas adequadas (RUSH *et al.*, 2009). Além disso, observou-se que entre as duas DCs que fornecem abordagens para o tratamento da DRT, há muitas divergências sobre qual estratégia deve ser seguida.

Por fim, em duas DCs que fornecem abordagens para o tratamento de DRT, há divergências sobre qual estratégia deve ser seguida. Essa situação pode refletir a definição que foi usada por cada equipe de pesquisa que conduziu o estudo, ou pode refletir uma aplicação diferente de acordo com o momento em que a pesquisa foi conduzida. Os achados desta tese sugerem que a comunidade científica deve discutir o tema para melhor definir a classificação de DRT, uma vez que erros de classificação podem levar ao manejo inadequado da DRT.

5 DISCUSSÃO COMBINADA

Visando contribuir com a melhoria da qualidade das DCs para o tratamento da depressão em adultos, essa tese busca responder questões importantes em relação ao manejo desta condição. No Capítulo 1, é feita uma rápida apresentação epidemiológica sobre a depressão e dos métodos empregados neste estudo, especificamente a abordagem de revisão sistemática.

No Capítulo 2, foram analisados quais os fatores que estão associados à qualidade das DCs e de suas recomendações. Com a identificação dos fatores associados à qualidade, os desenvolvedores possuem acesso a informações essenciais que contribuem para a elaboração de DCs e recomendações de melhor qualidade (Rigor metodológico, AGREE II) e aplicabilidade (Aplicabilidade clínica, AGREE-REX), respectivamente.

Referente ao AGREE II, optou-se pela priorização do domínio 3 “Rigor metodológico” para designar qualidade, devido à sua importância para a confiabilidade das DCs e, conseqüentemente, de suas recomendações (ADAPTE COLLABORATION, 2009). É importante salientar que esse domínio é um dos mais utilizados na literatura para classificar uma DC como sendo de alta qualidade (WATINE; FRIEDBERG; NAGY *et al.*, 2006; ACUÑA-IZCARAY *et al.*, 2013; AREVALO-RODRIGUEZ; PEDRAZA; RODRÍGUEZ *et al.*, 2013; MOLINO *et al.*, 2019).

Quanto ao AGREE-REX, foi priorizado o domínio 1 “Aplicabilidade Clínica”. Embora se reconheça a importância de outros domínios desse instrumento, o domínio 1 foi escolhido para classificar a qualidade das recomendações. Essa escolha baseou-se na semelhança avaliativa desses domínios (3 e 1) nos instrumentos AGREE II e AGREE-REX e para evitar uma sobreposição de mensuração. Por exemplo, como a inclusão de representantes na equipe foi uma das variáveis estudadas e o domínio 2 do AGREE-REX já mede esse aspecto, sua utilização como desfecho de qualidade envolveria colinearidade e provocaria um viés analítico. Desse modo, o domínio 1 do AGREE-REX foi o escolhido como medida de desfecho.

Além disso, todos os documentos contendo recomendações farmacológicas para o manejo da depressão em adultos foram inicialmente selecionados. Essa estratégia, é diferente daquela sugerida pela NAM (*National Academy of Medicine*) na qual DCs seriam sempre baseadas em revisões sistemáticas. Isso foi importante,

primeiro, porque esses documentos orientaram as práticas assistenciais e, segundo, porque possibilitou uma análise mais ampla de documentos nos quais não se encontram tópicos como “manejo da DRT”. Referente a esse tópico, as evidências são escassas e muitas vezes necessárias para nortear a prática clínica por meio de consenso de especialistas.

A inclusão de documentos orientadores de práticas assistenciais, independentemente de serem ou não baseados em revisões sistemáticas, foi essencial. Com isso, um maior número de DCs disponíveis foi atingido o que, considerando a quantidade de variáveis estudadas, viabilizou a análise estatística.

A escolha de documentos com recomendações farmacológicas permitiu, também, abranger a maior parte dos documentos sobre o manejo de depressão. Entretanto, é reconhecida a importância de intervenções não farmacológicas para o manejo da depressão. Assim, essas intervenções também foram incluídas quando se discutiram as recomendações para subgrupos de pacientes como os que apresentam resposta inadequada e DRT.

Foram incluídos documentos publicados nos últimos 11 anos. Esse período foi escolhido porque os documentos norteadores das práticas assistenciais para depressão não estavam sendo atualizados. De fato, o período no qual se espera que uma DC seja atualizada é de aproximadamente 3 a 5 anos. A não atualização de DCs nesse intervalo de tempo, provavelmente se justifique pela falta de novas evidências que impliquem em atualização. Essa questão da necessidade de atualização tem sido muito discutida devido ao alto custo e o envolvimento de muitos profissionais, mesmo que o processo não se concretize.

Assim, as organizações que desenvolvem DCs, geralmente, optam por ter membros de seu grupo responsáveis por verificar a necessidade da atualização do documento, diante das novas evidências que eventualmente surjam. Portanto, nesse sentido, foi importante esse período envolvendo vários anos para refletir recomendações referentes à prática atual.

Ainda na revisão sistemática descrita no Capítulo 2, foram identificadas 63 DCs para o manejo da depressão em adultos, nas quais menos de um terço (27%) foram consideradas de alta qualidade e menos ainda (11,1%) tiveram recomendações de alta qualidade. As características associadas à maior qualidade das DCs (domínio 3 - rigor de desenvolvimento do AGREE II) foram: gerenciamento de conflito de interesses, equipe multiprofissional e tipo de instituição (governamental e sociedade

profissional). Em relação à qualidade das recomendações, observou-se uma associação com os mesmos três fatores mencionados acima, além da inclusão de representante dos pacientes, a qual também pode desempenhar alguma influência nesse aspecto.

Como o manejo da depressão envolve a utilização de diversos fármacos, o gerenciamento de conflito de interesses é um tópico essencial na elaboração de recomendações confiáveis. É imperativo que haja relato transparente dos potenciais conflitos de interesses e do gerenciamento desses conflitos pelo painel elaborador da DC (BRASIL, 2020).

Outro aspecto a ser destacado dentro de uma DC é a necessidade de equipe multiprofissional que incorpore conhecimentos complementares, capazes de proporcionar a uma DC recomendações que possam ser aderidas na prática (BRASIL, 2020). Nesse sentido, as DCs governamentais, que apresentam equipes maiores, possibilitam integrar diferentes perspectivas e, dessa forma, contemplar as experiências de diferentes profissionais; e em conjunto com um método robusto, conferem maior credibilidade de uso por parte dos profissionais. Isso é essencial para a complexa tarefa de desenvolvimento de DCs e, conseqüentemente, para posterior implementação de tais documentos (BRASIL, 2020; MOLINO *et al.*, 2019).

A inclusão de representantes de pacientes na equipe de desenvolvimento foi um fator que teve significância limítrofe na análise empregada, sugerindo que esse aspecto poderia ser importante na qualidade das recomendações. A inclusão de pacientes na equipe é uma estratégia válida e usual entre recomendações consideradas de alta qualidade (BRASIL, 2020). É desejável a realização de reuniões de pré-escopo e escopo para o desenvolvimento da DC com todas as partes interessadas e incluindo, naturalmente, os pacientes (INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, 2011).

A elaboração de uma versão da DC para os pacientes e a consulta pública com a participação de vários membros da sociedade, incluindo os pacientes, são estratégias associadas a maiores valores dos escores do AGREE II e AGREE-REX. Esse tema tem sido amplamente discutido e estratégias como as destacadas acima, estão sendo utilizadas por organizações importantes que desenvolvem DCs, incluindo o Ministério da Saúde do Brasil e outras organizações, tais como, NICE e Va/DoD.

O ponto mais importante, e que sustenta essa discussão sobre a qualidade das DCs e de suas recomendações, é o fato de que as perspectivas dos pacientes, dos

elaboradores e dos profissionais que usam as DCs são distintas. Portanto, incorporar todos esses grupos na elaboração de uma DC é um ponto crucial. A importância dos valores e preferências atinge seu ponto máximo com o desenvolvimento de ferramentas como o AGREE-REX que considera esses aspectos extremamente relevantes para a avaliação das recomendações de uma DC.

Quanto aos estudos com grupos específicos de pacientes como os não respondedores e aqueles com DRT, os cuidados com a qualidade das DCs devem ser ainda mais rigorosos. Isso se deve ao fato de que esses subgrupos estão frequentemente associados a piores desfechos clínicos – como o suicídio, em que cada falha terapêutica diminui as chances de se alcançar resposta ou remissão sintomática.

A análise da qualidade das DCs e de suas recomendações, focada em pacientes adultos não respondedores à primeira linha de tratamento, foi, então, apresentada no Capítulo 3. Foi avaliado em que aspectos as DCs concordam, discordam e/ou se complementam. Esse capítulo também mostrou pontos nos quais as DCs precisam urgentemente de melhora.

Nessa revisão, os dados mostraram que a maioria das DCs para o tratamento da depressão em pacientes não respondedores aponta para inclusão da verificação da adesão ao tratamento, reavaliação do diagnóstico, avaliação de comorbidades, alteração de dosagem do antidepressivo e inclusão da psicoterapia como primeiros passos. A substituição de antidepressivos e a potencialização ou combinação de medicamentos também são estratégias sugeridas.

Nesse capítulo, mostrou-se que as DCs mais empregadas na prática clínica, ou aquelas com alta qualidade metodológica para o tratamento da depressão, possuem algumas limitações. As DCs apresentaram diferenças nas recomendações específicas para pacientes não respondedores, principalmente na sequência de estratégias recomendadas.

Além disso, algumas DCs não apresentaram uma definição padronizada de resposta adequada/parcial/inadequada e diferiram em relação à definição do tempo necessário para declarar que um paciente é não respondedor. Dessa forma, os tópicos acima destacados merecem maior consideração na elaboração de futuras DCs para pacientes não respondedores à primeira linha de tratamento.

Portanto, a melhoria contínua das DCs é necessária para que os profissionais da saúde possam, de fato, serem amparados em sua prática clínica por esses

documentos, gerando maior benefício para a saúde dos pacientes. Nesse sentido, desenvolvedores de DCs precisam ter foco em elaborar DCs completas com definições e escopos claros. Na ausência de evidência para determinada população de pacientes, isso deve ficar explícito no documento.

No Capítulo 4, mostrou-se que das sete DCs selecionadas que continham recomendações de alta qualidade, apenas duas apresentaram recomendações abordando especificamente a DRT. Além disso, não foi encontrado nenhum consenso sobre a definição de DRT.

Como consequência dessa falta de consenso na definição de DRT, não há uma estratégia terapêutica bem estabelecida para pacientes com essa condição clínica nas DCs aqui citadas. Isso dificulta o manejo de pacientes com DRT, leva a uma variabilidade considerável na prática clínica e aumenta o risco de ocorrência de desfechos graves. Portanto, há uma necessidade urgente de definição, esclarecimento e aceitação da DRT, a fim de permitir a elaboração de estratégias baseadas em evidências para preencher a lacuna de conhecimento que possibilite para manejar adequadamente essa importante condição clínica.

O ponto de corte de 80% inicialmente utilizado no Capítulo 3 para classificar DCs como sendo de alta qualidade foi posteriormente modificado para 60% e adotado nos Capítulos 2 e 4. A modificação para um valor menor foi realizada para seguir o ponto de corte já adotado por vários autores descritos e em consonância com estudo anterior do grupo (MOLINO *et al.*, 2019).

Com base no exposto, essa tese pretende contribuir com os desenvolvedores de DCs para que eles estejam cientes das características essenciais associadas à alta qualidade. A proposta foi a de apresentar conhecimentos que possam aprimorar o desenvolvimento de recomendações claras, confiáveis e implementáveis. Assim, reforça-se a necessidade de maior foco na melhoria da qualidade como um todo e, mais enfaticamente, das recomendações, especialmente no subgrupo relativo à DRT.

6 CONCLUSÕES

O envolvimento de profissionais com diversos conhecimentos e o gerenciamento de conflitos de interesses devem ser priorizados no desenvolvimento de DCs de maior qualidade para o tratamento da depressão em adultos. A inclusão das perspectivas dos pacientes também pode ser útil no desenvolvimento de recomendações de maior qualidade.

Dentre as DCs para o tratamento da depressão mais utilizadas na prática clínica, ou de maior qualidade metodológica, existe uma clara convergência em recomendar adesão ao tratamento, reavaliação do diagnóstico, avaliação das comorbidades, modificação de dosagem do antidepressivo e incluir psicoterapia como primeiros passos para pacientes não responsivos aos antidepressivos de primeira linha. Além disso, muitas DCs também sugerem a substituição de antidepressivos e combinação de medicamentos.

Algumas limitações foram observadas nessas DCs, especialmente em relação às diferenças nas recomendações para o tratamento de pacientes não responsivos e na sequência de estratégias terapêuticas. Adicionalmente, algumas DCs não apresentaram uma definição padronizada de resposta adequada/parcial/inadequada e diferiram quanto à duração do tratamento necessário para declarar que um paciente não respondeu ao tratamento.

Quanto a DRT, a maioria das DCs também carece de uma definição padronizada, bem como há lacunas de estratégias para esses pacientes. É necessário que, mesmo que haja falta de evidências para essa população, isso seja claramente reportado nas DCs.

Por fim, verifica-se que há necessidade de as DCs para o tratamento farmacológico da depressão melhorarem sua qualidade metodológica. É fundamental, nesse processo, qualificar o desenvolvimento das DCs incorporando, essencialmente, o gerenciamento de conflito de interesses, equipe multiprofissional assim como representante dos pacientes na equipe de elaboração. Chama a atenção que na avaliação dos subgrupos de pacientes com resposta inadequada ou DRT identificou-se a falta de clareza na definição dos conceitos aos quais essas recomendações se aplicam. Quanto às recomendações, nas quais a situação em relação à qualidade é mais crítica, o problema da aplicabilidade é agravado pela divergência de estratégias e falta de sequências terapêuticas a serem empregadas. Desse modo, ainda há um

substancial caminho a percorrer para que as DCs para o tratamento da depressão se tornem documentos efetivamente norteadores de políticas públicas e práticas clínicas diárias de pacientes com essa importante condição.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Considerando que o trabalho presente detectou que o envolvimento de representantes dos pacientes pode estar relacionado a uma maior qualidade das recomendações das DCs, uma possibilidade de estudo futuro seria verificar quais os fatores desse envolvimento teriam um maior impacto. Além disso, outra perspectiva seria a realização de estudo apenas selecionando DCs pelo conceito da NAM para verificar a qualidade dessas e das recomendações elaboradas por meio de revisão sistemática. Além de verificar a qualidade das DCs aderentes ao conceito da NAM, poder-se-ia comparar essas DCs com aquelas que não seguem o conceito da NAM.

Ademais, ressalta-se que quando o estudo da comparação das recomendações de resposta inadequada foi planejado (APÊNDICE A) estava-se estudando a ferramenta AGREE-REX que é uma ferramenta nova, com poucos estudos com aplicação dela, então selecionou-se as DCs somente com base no AGREE II. Portanto, uma sugestão de estudo futuro seria selecionar as DCs para comparar as recomendações para resposta inadequada usando as duas ferramentas AGREE II e AGREE REX, nos moldes do que foi feito para o estudo comparativo de recomendações para a DRT.

Uma outra possibilidade de estudo futuro é a análise de como o AGREE-REX está sendo utilizado, até então, nas avaliações de qualidade das recomendações. Por exemplo, verificar pontos como o número de avaliadores – o que é considerado discrepância entre avaliadores, em termos de notas de corte, se as recomendações estão sendo agrupadas em conjunto ou individualmente por tópicos de saúde, e quais os domínios do Instrumento utilizados para classificar a qualidade das recomendações. Isso poderia ser feito por meio de uma nova revisão sistemática dos estudos que usaram o AGREE-REX para avaliação da qualidade das recomendações.

7.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, é importante salientar que durante o doutorado, além dos trabalhos apresentados aqui, foi possível saber mais sobre os processos de aprendizados que existem em projetos que envolvem agências de fomento, ministrar aulas, aprofundar conhecimentos sobre escrita científica e delineamentos científicos, gerir várias partes dentro do contexto do grupo de pesquisas (inclusive na questão de relações interpessoais) e auxiliar em outros trabalhos científicos de colegas do grupo de pesquisa e de grupos parceiros, que estão no processo de escrita, submetidos e publicados.

Os artigos já publicados ou submetidos, incluindo aqueles apresentados na presente tese e também outros artigos desenvolvidos durante o doutorado são os seguintes:

- **GABRIEL, F.C. et al.** Quality of clinical practice guidelines for inadequate response to first-line treatment for depression according to AGREE II checklist and comparison of recommendations: a systematic review. *BMJ Open* 2022, 12: e051918 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051918>.
- **GABRIEL, F.C. et al.** (2022) Recommendations for the pharmacological treatment of treatment-resistant depression: A systematic review protocol. *PLoS One* 17(4): e0267323 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267323>.
- COLOMBO, T.; TODESCHINI, L. B.; ORLANDINI, M.; NASCIMENTO, H. D.; **GABRIEL, F.C.**; ALVES, R.; STEIN, A. T. Low-Risk Antenatal Care Enhanced by Telemedicine: A Practical Guideline Model. Atenção ao pré-natal de baixo risco potencializada por telemedicina: diretriz clínica prática. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2022 <https://doi.org/10.1055/s-0042-1753505>
- CATTANI, A.; TEIXEIRA, P.; ECKERT, I.; BUSNELLO, F.; **GABRIEL, F.C.**; STEIN, A.; SILVA, F. (2022). Quality appraisal of clinical nutrition practice guidelines for critically ill adult patients: a systematic review using the Advancing Guideline Development, Reporting and Evaluation in Health Care instrument II (AGREE II) and AGREE-Recommendation Excellence (AGREE-REX). *British Journal of Nutrition*, 1-11, 2022. <https://doi.org/10.1017/S0007114522000654>

- ALVES, M. R.; BERGAMASCHI, C.C.; BARBERATO-FILHO, S.; MELO, D. O.; MAYER, R. C. F.; **GABRIEL, F.C.** et al. Critical appraisal and comparison of recommendations of clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia in children and adolescents: a methodological survey. *Schizophrenia Research*, 2022. [submetido, em revisão].
- **GABRIEL, F.C.**; STEIN, A. T.; MELO, D. O.; FONTES-MOTA, G. C. H.; SANTOS, I. B.; RODRIGUES, C. S. et al. Guidelines' recommendations for the treatment-resistant depression: a systematic review of their quality. *PloS One*, 2022. [submetido, em revisão].
- **GABRIEL, F.C.**; MELO, D. O.; STEIN, A. T.; FONTES-MOTA, G. C. H.; SANTOS, I. B.; RODRIGUES, C. S. et al. Factors associated with higher quality of clinical practice guidelines and their recommendations for the pharmacological treatment of depression: A systematic review. *BMJ*, 2022. [submetido, em revisão]

REFERÊNCIAS

ACUÑA-IZCARAY, A.; SÁNCHEZ-ANGARITA, E.; PLAZA, V. *et al.* Quality assessment of asthma clinical practice guidelines: a systematic appraisal. **Chest**, v. 144, n. 2, p. 390-397, 2013. DOI <http://doi.org/10.1378/chest.12-2005>

ADAPTE COLLABORATION. **The ADAPTE process: resource toolkit for Guideline Adaptation**. [s. l.]: ADAPTE Collaboration, 2009. Disponível em: <https://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapteresource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>. Acesso em: 3 abr. 2017.

AGREE ADVANCING THE SCIENCE OF PRACTICE GUIDELINES. **AGREE Trust**, 2010. Disponível em: <https://www.agreetrust.org>. Acesso em: 22 jul. 2019.

AGREE II. **Instrumento para avaliação de diretrizes clínicas**. [s. l.]: Consórcio AGREE, 2009. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiEiL6a0NL2AhUeupUCHdNUDZQQFnoECAgQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.agreetrust.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2013%2F06%2FAGREE_II_Brazilian_Portuguese.pdf&usg=AOvVaw2c8A5pFTt2dxe36g2ERT0g Acesso em: 11 maio 2017.

AGREE-REX RESEARCH TEAM. **The appraisal of guidelines research & evaluation**. Versão eletrônica, 2019. Disponível em: <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2019/04/AGREE-REX-2019.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2020.

ALONSO-COELLO, P.; IRFAN, A; SOLÀ, I.; GICH, I. *et al.* The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guidelines evaluation studies. **Quality and Safety in Health Care**, v. 19, n. 6, p. e58, 2010. DOI <https://doi.org/10.1136/qshc.2010.042077>

ALONSO-COELLO, P.; SCHÜNEMANN, H. J.; MOBERG, J.; BRIGNARDELLO-PETERSEN, R. *et al.* Grade evidence to decision (ETD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: introduction. **British Medical Journal**, v. 353, n. i2016, 2016. DOI <https://doi.org/10.1136/bmj.i2016>.

AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. **Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts**. Washington, DC: APA, 2019. Disponível em: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2017.

AREVALO-RODRIGUEZ, I.; PEDRAZA, O. L.; RODRÍGUEZ, A.; SÁNCHEZ, E. *et al.* Alzheimer's disease dementia guidelines for diagnostic testing: a systematic review. **American Journal of Alzheimer's Diseases and Other Dementias**, v. 28, n. 2, p. 111-119, 2013. DOI <https://doi.org/10.1177/1533317512470209>

ARMSTRONG, M. J.; MULLINS, C. D.; GRONSETH, G. S.; GAGLIARDI, A. R. Impact of patient involvement on clinical practice guideline development: a parallel group study. **Implementation Science**, v. 13, n. 1, p. 55, 2018. DOI <https://doi.org/10.1186/s13012-018-0745-6>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661195/>. Acesso em: 15 abr. 2019.

AVASTHI, A.; GROVER, S. Clinical practice guidelines for management of depression in elderly. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 60, p. S341-S362, 2018. Suppl. 3. DOI <https://doi.org/10.4103/0019-5545.224474>

BAHN, R. S.; BURCH, H. B.; COOPER, D. S.; GARBER, J. R. *et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. **Thyroid**, vol. 21, n. 6, p. 593-646, 2011. DOI <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0417>

BANCOS, I; CHENG, T.; PROKOP, L. J.; MONTORI, V. M. *et al.* Endocrine clinical practice CPGs in North America: a systematic assessment of quality. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 65, n. 5, p. 520-525, 2012. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.07.014>

BAUER M. S.; SEVERUS, E.; KÖHLER, S.; WHYBROW, P. C. *et al.* World Federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. Part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 16, n. 2, p. 76-95, 2015. DOI <https://doi.org/10.3109/15622970209150605>

BAUER, M.; PFENNING, A.; SEVERUS, E.; WHYBROW, P. C.; MÖLLER H.-J. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 14, n. 5, p. 334-385, 2013. DOI <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195>

BAUER, M.; SEVERUS, E.; MÖLLER, H.-J., YOUNG, A. H. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 21, n. 3, p. 166-176, 2017. DOI <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1306082>

BAYES A. J.; PARKER, G. B. How to choose an antidepressant medication. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 139, n. 3, p. 280-291, 2019. DOI <https://doi.org/10.1111/acps.13001>

BAYES, A. J.; PARKER, G. B. Comparison of guidelines for the treatment of unipolar depression: a focus on pharmacotherapy and neurostimulation. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 137, n. 6, p. 459-471, 2018. DOI <https://doi.org/10.1111/acps.12878>

BENNABI, D.; CHARPEAUD, T.; YRONDI, A.; GENTY, J. B. *et al.* Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French association for biological psychiatry and Neuropsychopharmacology and the

Foundation FondaMental. **BioMed Central Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 262, 2019. DOI <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2237-x>

BERMAN, R. M.; NARASIMHAN, M.; CHARNEY, D. S. Treatment-refractory depression: definitions and characteristics. **Depression and Anxiety**, v. 5, n. 4, p. 154-164, 1997. DOI [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6394\(1997\)5:4%3C154::aid-da2%3E3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6394(1997)5:4%3C154::aid-da2%3E3.0.co;2-d)

BLOOM, D. E.; CAFIERO, E. T.; JANÉ-LLOPIS, E. **The global economic burden of noncommunicable diseases**. Geneva: World Economic Forum, 2011.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de diretrizes clínicas. 2. ed., ampl., atual. Brasília, DF: [Conitec], 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/Diretrizes-Metodologicas-Elaboracao-de-Diretrizes-Clinicas-2020.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria no 1.083, de 2 de outubro de 2012**. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da dor crônica. Brasília, DF: MS, 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt1083_02_10_2012.html. Acesso em: 8 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria no. 1.266, de 14 de novembro de 2014**. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Gaucher. Brasília, DF: MS, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt1266_14_11_2014.htm Acesso em: 8 set. 2018.

BRIGNARDELLO-PETERSEN, R.; CARRASCO-LABRA, A.; GUYATT, G. H. How to interpret and use a clinical practice guideline or recommendation: users' guides to the Medica Literature. **Journal of the American Medical Association**, v. 326, n. 15, p. 1516-1, 2021. DOI <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15319>

BROUWERS, M. C.; KHO, M.E.; BROWMAN, G.P.; BURGERS, J. S. *et al.* AGREE II: advancing in the development, reporting and evaluation of guidelines in the area of health. **Canadian Medical Association Journal**, v. 185, n. 18, p. E839-842, 2010. DOI <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>

BROUWERS, M. C.; SPITHOFF, K.; KERKVLIT, K.; ALONSO-COELLO, P. *et al.* D. Development and validation of a tool to assess the quality of clinical practice guideline recommendations. **Journal of the American Medical Association Network Open**, v. 3, n. 5, p. e205535, 2020. DOI <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.5535>

BROUWERS, M. C.; SPITHOFF, K.; LAVIS, J.; KHO, M. E.; MAKARSKI, J.; FLOREZ, I.D. What to do with all the AGREEs? The AGREE portfolio of tools to support the guideline enterprise. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 125, p. 191-197, 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.05.025>

BROWN, S.; RITTENBACH, K.; CHEUNG, S.; MCKEAN, G. *et al.* Current and common definitions of treatment-resistant depression: findings from a systematic review and

qualitative interviews. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 64, n. 6, p. 380-387, 2019. DOI <https://doi.org/10.1177/0706743719828965>

BSCHOR, T.; KERN, H.; HENSSLER, J.; BAETHGE, C. Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: a systematic literature search and meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 79, n 1, p, 16r10749, 2018. DOI <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10749>

BUSCH, F. N.; SANDBERG, L. S. Combined treatment of depression. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 35, n. 1, p. 165-179, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.10.002>

CARVALHO, A. F.; CAVALCANTE, J. L.; CASTELO, M. S.; LIMA, M. C. O. Augmentation strategies for treatment-resistant depression: a literature review. **Journal of Clinical Pharmacy Therapeutics**, v. 32, n. 5, p. 415-428, 2007. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00846.x>

CHISHOLM, D.; SWEENEY, K.; SHEEHAN, P.; RASMUSSEN, B. *et al.* Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. **Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 5, p. 415-424, 2016. DOI [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30024-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30024-4)

CHUA, H. C.; CHAN, L. L.; CHEE, K. S.; CHEN, Y. H. *et al.* Ministry of health clinical practice guidelines: depression. **Singapore Medical Journal**, v. 53, n. 2, p. 137-144, 2012.

CIPRIANI, A.; FURUKAWA, T.A.; SALANTI, G.; CHAIMANI, A.; *et al.* A Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **Lancet**, v. 391, n. 10128, p. 1357-1366, 2018. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)

CLEARE, A, PARIANTE, C. M.; YOUNG, A. H.; ANDERSON, I. M.; *et al.* Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British association for psychopharmacology guidelines. **Journal of Psychopharmacology** (Oxford, England), v. 29, n. 5, p. 459-525, 2015. DOI <https://doi.org/10.1177/0269881115581093>

COLLINS, P. Y.; PATEL, V.; JOESTL, S. S.; MARCH, D. *et al.* GRAND challenges in global mental health. **Nature**, v. 475, n. 7354, p. 27-30, 2011. DOI <https://doi.org/10.1038/475027a>

CONNOLLY, K.R.; THASE, M. E. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. **Drugs**, 71, n. 1, p. 43-64, 2011. DOI <https://doi.org/10.2165/11587620-000000000-00000>

CONWAY, C. R.; GEORGE, M. S.; SACKEIM, H. A. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. **Journal of the American Medical Association Psychiatry**, v. 74, n. 1, p. 9-10, 2017. DOI <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2586>

COSGROVE, L.; NAUDET, F.; HÖGBERG, G.; SHAUGHNESSY, A. F. *et al.* Reconceptualising treatment-resistant depression as difficult-to-treat depression. **Lancet Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 11-13, 2021. DOI [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30416-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30416-8)

COVID-19 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **Lancet**, v. 398, n. 10312, p. 1700-1712, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)

CRONIN, R. M.; MAYO-GAMBLE, T. L.; STIMPSON, S. J.; BADAWY, S. M. *et al.* Adapting medical guidelines to be patient-centered using a patient-driven process for individuals with sickle cell disease and their caregivers. **BioMed Central Hematology**, v. 18, n. 1, p. 1-13, 2018. DOI <https://doi.org/10.1186/s12878-018-0106-3>

CUIJPERS, P.; DEKKER J.; HOLLON, S. D.; ANDERSSON, G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 70, n. 9, p. 1219-1229, 2009. DOI <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05021>

DON-WAUCHOPE, A.; SIEVENPIPER, J.; HILL, S.; IORIO, A. Applicability of the AGREE II instrument in evaluating the development process and quality of current National Academy of Clinical Biochemistry CPGs. **Clinical Chemistry**, v. 58, n. 10, p. 1426-1437, 2012. DOI <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.185850>

DRIOT, D.; BISMUTH, M.; MAUREL, A.; SOULIE-ALBOUY, J. *et al.* Management of first depression or generalized anxiety disorder episode in adults in primary care: a systematic metareview. **Presse Medicale**, v. 46, n. 12 Pt. 1, p. 1124-1138. DOI <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.010>

DUA, T.; BARBUI, C.; CLARK, N.; FLEISCHMANN, A. *et al.* Evidence-based guidelines for mental, neurological, and substance use disorders in low- and middle-income countries: summary of who recommendations. **Public Library of Science Medicine**, v. 8, n. 11, p. e1001122, 2011. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001122>

DUNNER, D. L.; RUSH, A. J.; RUSSELL, J. M.; BURKE, M. *et al.* Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 67, n. 5, p. 688-956, 2016. DOI <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0501>

ESSALUD. **Guía de práctica clínica para el tamizaje y el manejo del episodio depresivo leve en el primer nivel de atención**. Lima: EsSalud; 2019 DOI <http://doi.org/10.35663/amp.2020.374.1648>

FARQUHAR, C. M.; KOFA, E. W.; SLUTSKY, J. R. Clinicians' attitudes to clinical practice guidelines: a systematic review. **The Medical Journal of Australia**, v. 177, n. 9, p. 502-506, 2002. DOI <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2002.tb04920.x>

FEKADU, A.; DONOČIK, J. G.; CLEARE, A. J. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. **BioMed Central Psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 100, 2018. DOI <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1679-x>

FEKADU, A.; WOODERSON, S. C.; MARKOPOULO, K.; DONALDSON, C. *et al.* What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. **Journal of Affective Disorders**, v. 116, n. 1-2, p. 4-11, 2009. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.014>

FEKADU, A.; WOODERSON, S.; DONALDSON, C.; MARKOPOULOU, K. *et al.* A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 70, n. 2, p. 177-184, 2009. DOI <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04309>

FERVERS, B.; BURGERS, J. S.; HAUGH, M.C. *et al.* Predictors of high quality clinical practice guidelines: examples in oncology. **International Journal of Quality Health Care**, v. 17, n. 2, p. 123-132, 2005.

FERVERS, B.; BURGERS, J. S.; VOELLINGER, R.; BROUWERS, M.; *et al.* Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilization. **British Medical Journal Quality and Safety**, v. 20, n. 3, p. 228-236, 2011. DOI <https://doi.org/10.1136/bmjqs.2010.043257>

FIORILLO, A.; GORWOOD, P. The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. **European Psychiatry**, v. 63, n. 1, p. e32, 2020. DOI <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.35>

FLOREZ, I. D.; BROUWERS, M. C.; KERKVLIT, K.; SPITHOFF, K. *et al.* Assessment of the quality of recommendations from 161 clinical practice guidelines using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation–Recommendations Excellence (AGREE- REX) instrument shows there is room for improvement. **Implementation Science**, v. 15, n. 1, p. 79, 2020. DOI <https://doi.org/10.1186/s13012-020-01036-5>

FOND, G.; LOUNDOU, A.; RABU, C.; MACGREGOR, A. *et al.* Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 18, p. 3663-3676, 2014. DOI <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3664-5>

GABRIEL, F. C. **Síntese de recomendações: um recurso para subsidiar o processo de adaptação de guia de prática clínica para o tratamento farmacológico de depressão.** 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2018.

GABRIEL, F. C.; MELO, D. O.; FRÁGUAS, R.; LEITE-SANTOS, N. C. *et al.* Pharmacological treatment of depression: a systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. **Public Library of Science One**, v. 15, n. 4, p. e0231700, 2020. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231700>

GABRIEL, F. C.; STEIN, A. T.; MELO, D. O.; FONTES-MOTA, G. C. H. *et al.* Quality of clinical practice guidelines for inadequate response to first-line treatment for depression according to AGREE II checklist and comparison of recommendations: a systematic review. **British Medical Journal Open**, v. 12, n. 4, p. e051918, 2022a. DOI <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051918>

GABRIEL, F. C.; STEIN, A. T.; MELO, D. O.; FONTES-MOTA, G. C. H.; *et al.* Recommendations for the pharmacological treatment of treatment-resistant depression: A systematic review protocol. **Public Library of Science One**, v. 17, n. 4, p. e0267323, 2022b. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267323>

GARCÍA-HERRERA, J. M.; NOGUEIRAS MOROLLAS, E. V.; MORALES ASENCIO, L. M. **Guía de práctica clínica para el tratamiento de la depresión en atención primaria**. Málaga: Hospital Regional Universitario Carlos Haya, 2011.

GAUTAM, S.; JAIN, A.; GAUTAM, M.; VAHIA, V. N.; GROVER, S. Clinical practice guidelines for the management of depression. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 59, p. S34-50, 2017. Suppl. 1. DOI <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196973>

GBD 2017 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789-1858, 2018. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)

GELENBERG, A. J.; FREEMAN, M. P.; MARKOWITZ, J. C.; ROSENBAUM, J. F. *et al.* **Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder**. 3rd ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2010. Disponível em: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_CPGs/CPGs/mdd.pdf. Acesso em: 4 nov. 2017.

GIAKOUMATOS, C. I.; OSSER, D. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South shore program: an update on unipolar nonpsychotic depression. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 27, n. 1, p. 33-52, 2019. DOI <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000197>

GROBLER, G. Major depressive disorder: the South African Society of psychiatrists (SASOP) treatment guidelines for psychiatric disorders. **South African Journal of Psychiatry**, v. 19, n. 3, p. 157-163, 2013. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10520/EJC140263> Acesso em: 29 jul. 2018.

GUIDELINES AND PROTOCOLS ADVISORY COMMITTEE. **Major depressive disorder in adults: diagnosis and management**. Victoria, CA: BC, 2013. Disponível em: <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/depression-in-adults>. Acesso em: 24 jan. 2017.

GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK. **Guidelines International Network public toolkit: patient and public involvement in guidelines.** Pitlochry: GIN, 2012. Disponível em: <http://www.g-in.net/activities/gin-public/toolkit>. Acesso em: 20 jan. 2021.

HOCHMAN, B.; NAHAS, F. X.; OLIVEIRA FILHO, R. S.; FERREIRA, L. M. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, p. 2-9, 2005. Supl. 2. DOI <https://doi.org/10.1590/S0102-86502005000800002>

HOFFMANN-EßER, W.; SIERING, U.; NEUGEBAUER, E. A. M.; BROCKHAUS, A. C. *et al.* Guideline appraisal with agree II: online survey of the potential influence of agree II items on overall assessment of guideline quality and recommendation for use. **BioMed Central Health Services Research**, v. 18, n. 1, p. 143, 2018. DOI <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2954-8>

HOFFMANN-EßER, W.; SIERING, U.; NEUGEBAUER, E. A.; BROCKHAUS, A. C. *et al.* Guideline appraisal with AGREE II: systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. **Public Library of Science One**, v. 12, n. 3, p. e0174831, 2017. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174831>.

HOPKINS, D. (Ed). **Framework for Action on Interprofessional Education and Collaborative Practice.** Geneva: WHO, 2010. Acesso em: 20 jan. 2019.

HOWES, O. D.; THASE, M. E.; PILLINGER, T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. **Molecular Psychiatry**, v. 27, n. 58-72, 2022. DOI <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01200-3>

INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES. **Clinical practice guidelines we can trust.** Washington, DC: National Academies Press, 2011. DOI <https://doi.org/10.17226/13058>

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. **Guía de práctica clínica GPC: diagnóstico y tratamiento de la depresión en el adulto mayor en el primer nivel de atención.** Ciudad de México: IMSS, 2011.

JOHNSTON A.; KELLY, S. E.; HSIEH, S.-C.; SKIDMORE, B. *et al.* A. Systematic reviews of clinical practice guidelines: a methodological guide. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 108, p.64-76. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.11.030>

KAISER PERMANENTE CARE MANAGEMENT INSTITUTE. **Diagnosis and treatment of depression in adults:** 2012 clinical practice guideline. Oakland, CA: KPCMI, 2012.

KASPER, S. Editorial: fifth issue of 2013. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 14, n. 5, p. 333, 2013. DOI <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.819703>

KENNEDY, S. H.; GIACOBBE, P. Treatment resistant depression: advances in somatic therapies. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 19, n. 4, p. 279-287, 2007. DOI <https://doi.org/10.1080/10401230701675222>

KENNEDY, S. H.; LAM, R. W.; MCINTYRE, R. S.; TOURJMAN, S. V. *et al.* Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 540-560, 2016. DOI <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>

KUNG, J.; MILLER, R. R.; MACKOWIAK, P. A. Failure of clinical practice guidelines to meet institute of medicine standards: two more decades of little, if any, progress. **Archives of Internernal Medicine**, v. 172, n. 21, p. 1628-1633, 2012. DOI <https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.56>

MACQUEEN, G.; SANTAGUIDA, P.; KESHAVARZ, H.; JAWORSKA, N. *et al.* Systematic review of clinical practice guidelines for failed antidepressant treatment response in major depressive disorder, dysthymia, and subthreshold depression in adults. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 62, n. 1, p. 11-23, 2017. DOI <https://doi.org/10.1177/0706743716664885>

MALAYSIAN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT SECTION. **Management of major depressive disorder**. 2nd ed. Putrajaya, Malaysia: Ministry of Health, 2019. Disponível em: www.moh.gov.my . Acesso em: 12 dez. 2020.

MALHI, G. S.; BASSETT, D.; BOYCE, P.; BRYANT, R. *et al.* Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 49, n. 12, p. 1087-1206, 2015. DOI <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>

MALHI, G. S.; HITCHING, R.; BERK, M.; BOYCE, P. *et al.* Pharmacological management of unipolar depression. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, n. 443, p. 6-23, 2013. DOI <https://doi.org/10.1111/acps.12122>

MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP. **VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder**. 3rd ed. Washington, DC: US Department of Veterans Affairs, US Department of Defense, 2016.

MCINTYRE, R. S.; SUPPES, T.; TANDON, R.; OSTACHER, *et al.* Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with major depressive disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 78, n. 6, p. 703-713, 2017. DOI <https://doi.org/10.4088/JCP.16cs10885>

MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. **Guía Clínica AUGÉ: depresión en personas de 15 años y Más**. Santiago, Chile: MINSAL, 2013.

MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA. **Guía de Práctica Clínica (GPC): detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos: atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente**. Bogotá, Colombia: Minsalud, 2015. Acesso em: 19 nov. 2018.

MINISTERIO DE SANIDADE, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD (Espanha). **Guideline on the management of depression in adults**. [Madrid]: Ministry of Health, Social Services and Equality; 2014. Disponível em: www.portal.guiasalud.es Acesso em: 11 abr. 2019.

MOLINO, C. G. R. C.; LEITE-SANTOS, N. C.; GABRIEL, F. C.; WAINBERG, S. K. *et al.* Factors associated with high-quality guidelines for the pharmacologic management of chronic diseases in primary care: a systematic review. **Journal of the American Medical Association Internal Medicine**, v. 179, n. 4, p. 553-560, 2019. DOI <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7529>

MOLINO, C. G. R. C.; RIBEIRO, E.; ROMANO-LIEBER, N. S.; STEIN, A. T. *et al.* Methodological quality and transparency of clinical practice guidelines for the pharmacological treatment of non-communicable diseases using the agree II instrument: a systematic review protocol. **Systematic Reviews**, v. 6, n. 1, p. 220, 2017. DOI <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0621-5>

MÖLLER, H.-J.; BITTER, I.; BOBES, J.; FOUNTOULAKIS, K. *et al.* Position statement of the European psychiatric association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. **European Psychiatry**, v. 27, n. 2, p. 114-128, 2012. DOI <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.08.002>

MORENO-AGOSTINO, D.; WU, Y. T.; DASKALOPOULOU, C.; HASAN, M. T. *et al.* Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, n. 281, p. 235-243, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.035>

MOTA, D. M.; VIGO, Á.; KUCHENBECKER, R. S. Avaliação do desempenho do sistema nacional de notificações para a vigilância sanitária: uma ferramenta do sistema de farmacovigilância no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 25, n. 5, p. 1955-1966, 2020. DOI <https://doi.org/10.1590/1413-81232020255.19522018>

MOTICHAND, S.; RAM, D. Conceptual issues in mood disorder: An update **Industrial Psychiatry Journal**, v. 29, n. 1, p. 22-28, 2020 doi: https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_37_15 .

MULSANT, B. H.; BLUMBERGER, D. M.; ISMAIL, Z. *et al.* A systematic approach to pharmacotherapy for geriatric major depression. **Clinics Geriatric Medicine**, v. 30, n. 3, p. 517-534, 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.05.002>

MURRAY, C. J. L. *et al.* Global, regional and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. **Lancet**, v. 386, n. 10009, p. 2145-2191, 2015. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61340-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X)

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Depression in adults: recognition and management**. London: NICE, 2009 [last updated 2018 April]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>. Acesso em: 22 abr. 2020.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Depression: the treatment and management of depression in adults: updated edition.** London: NICE, 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>. Acesso em: 22 abr. 2022.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Obesity prevention.** [London]: NICE, 2006 Dec 13. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg43/resources/obesity-prevention-975445344709>. Acesso em: 5 abr. 2017.

NEMEROFF, C. B. Prevalence and management of treatment-resistant depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 68, p. 17-25, 2007. Suppl. 8. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/prevalence-management-treatment-resistant-depression/> Acesso em: 11 jan. 2019.

NVL. **S3-Leitlinie.** 2nd ed. Berlin: Springer, 2015. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-662-52906-5>

OOSTERHUIS, W. P.; BRUNS, D. E.; WATINE, J.; SANDBERG, S. *et al.* Evidence-based guidelines in laboratory medicine: principles and methods. **Clinical Chemistry**, v. 50, n. 5, p. 806-818, 2004. DOI <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.025528>

PARK L. T.; ZARATE, C. A. Jr. Depression in the primary care setting. **New England Journal Medicine**, v. 380, n. 6, p. 559-568, 2019. DOI <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1712493>

Piotrowski, P.; Gondek, T. M.; Rymaszewska, J.; Beszlej, J. A. *et al.* Guidelines of the Polish psychiatric association: wroclaw division, the polish society of family medicine and the college of family physicians in Poland for diagnosis and treatment of depressive disorders in primary health care. **Family Medicine and Primary Care Review**, v. 19, n. 3, p. 335-346, 2017. DOI <https://doi.org/10.5114/fmpcr.2017.69300>

QASEEM, A.; BARRY, M. J.; KANSAGARA, D. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 5, p. 350-359, 2016. DOI <https://doi.org/10.7326/M15-2570>

REGISTERED NURSES' ASSOCIATION OF ONTARIO. **Delirium, dementia, and depression in older adults: assessment and care.** 2nd ed. Toronto: RNAO, 2016. Disponível em: <https://rnao.ca/bpg/guidelines/assessment-and-care-older-adults-delirium-dementia-and-depression> Acesso em: 22 dez. 2018.

ROCHA, F. L.; HARA, C.; PAPROCKI, J. Doença mental e estigma. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 25, n. 4, p. 59059-6, 2015. DOI <http://doi.org/10.5935/2238-3182.20150127>

RONSONI, R. M.; PEREIRA, C. C. A.; STEIN, A. T.; OSANAI, M. H. *et al.* Avaliação de oito protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde por meio do instrumento AGREE II: um estudo piloto. **Caderno de Saúde Pública**, v. 31, n. 6, p. 1157-1162, 2015. DOI <https://doi.org/10.1590/0102-311X00118814>

RUBERTO, V. L.; JHA, M. K.; MURROUGH, J. W. Pharmacological treatments for patients with treatment-resistant depression. **Pharmaceuticals** (Basel), v. 13, n. 6, p. 116, 2020. DOI <https://doi.org/10.3390/ph13060116>

RUSH, A. J.; WARDEN, D.; WISNIEWSKI, S. R.; FAVA, M. *et al.* STAR*D: revising conventional wisdom. **Central Nervous System Drugs**, v. 3, n. 8, p. 627-647, 2009. DOI <https://doi.org/10.2165/00023210-200923080-00001>

RYBAK, Y. E.; LAI, K. S. P.; RAMASUBBU, R.; VILA-RODRIGUEZ, F. *et al.* Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. **Depression and Anxiety**, v. 38, n. 4, p. 456-467, 2021. DOI <https://doi.org/10.1002/da.23135>

SADDICHHA, S.; CHATURVEDI, S. K. Clinical practice guidelines in psychiatry: more confusion than clarity? A critical review and recommendation of a unified guideline. **Improvement Science Research Network Psychiatry**, v. 2014, p. 828917, 2014. DOI <https://doi.org/10.1155/2014/828917>

SÁNCHEZ, V. P.; SANTOS, P. M. Diagnostic and therapeutic protocol of depression. **Journal of Medicine**, v. 12, n. 86, p. 5070-5074, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.09.015>

SATURNO-HERNÁNDEZ, P. J.; ANTÓN-BOTELLA, J. J.; PAYÁ, J. F. M. Variability en la protocolización de la captación, diagnóstico y valoración inicial del paciente hipertenso en 40 centros de salud. **Medicine Clínica**, v. 114, p. 14-18, 2000. Suppl. 2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10916800/>. Acesso em: 30 abr. 2018.

SECRETARÍA DE SALUD DE MÉXICO. **Diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo en el adulto**. Ciudad de México: Secretaría de Salud, 2015.

SECRETARÍA DE SALUD DE MÉXICO. **Diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo en el adulto**: intervenciones de enfermería para la detección, atención y control de la depresión en el adulto mayor en los tres niveles de atención. Ciudad de México: Secretaría de Salud, 2016.

SHEKELLE, P.G. Clinical practice guidelines: what's next? **Journal of the American Medical Association**, v. 320, p. 757-758, 2018. DOI <https://doi.org/10.1001/jama.2018.9660>

SOCIAL CARE INSTITUTE FOR EXCELLENCE. Multidisciplinary teams working for integrated care. *In*: Integrated care research and practice. SOCIAL CARE INSTITUTE FOR EXCELLENCE, 2018. Disponível em: <https://www.scie.org.uk/integrated-care/research-practice/activities/multidisciplinary-teams#:~:text=A%20multidisciplinary%20team%20or%20MDT,the%20person%20with%20care%20needs>. Acesso em: 20 dez. 2022.

SPIJKER, J.; BIJL, R. V.; GRAAF, R.; NOLEN, W. A. Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands Mental

Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 103, n.2, p. 122-130, 2001. DOI <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2001.103002122.x>

SWINGLEHURST, D. Evidence-based guidelines: the theory and the practice. **Evidence-Based Healthcare and Public Health**, v. 9, n. 4, p. 308-314, 2005. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ehbc.2005.05.012>

TAYLOR, D. M.; BARNES, T. R. E.; YOUNG, A. H. **The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry**. 13. ed. [S. l.]: John Wiley and Sons, 2018.

TAYLOR, W. D. Depression in the elderly. **The New England Journal of Medicine**, v. 371, p. 1228-1236, 2014. DOI: DOI <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1402180>

THOMPSON, C. Affective disorders. In: THOMPSON, C. (ed.). **The instruments of psychiatric research**. London: John Wiley & Sons, 1989: 87-126.

THOMPSON, C. **Affective disorders: the instruments of psychiatric research**. London: John Wiley & Sons, 2010.

TRANGLE, M., GURSKY, J.; HAIGHT R; HARDWIG J. *et al.* **Adult depression in primary care**. 17th ed. Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement, 2016. Disponível em: <https://www.icsi.org/wp-content/uploads/2019/01/Depr.pdf>. Acesso em: 1 nov. 2019.

UNIVERSITY OF MICHIGAN HEALTH SYSTEM. **Urinary tract infection**. Ann Arbor, MI: University of Michigan Health System, 2011.

VA/DOD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. **The Management of 488 major depressive disorder**. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2022.

VOINESKOS, D.; DASKALAKIS, Z. J.; BLUMBERGER, D. M. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. **Neuropsychiatric Diseases and Tre**

VOYTENKO, V; NYKAMP, L; ACHTYES, E.; STOYANOV, R. *et al.* Evidence-based practice guideline for the treatment of adult patients with depressive disorders: part I: psychiatric management. **Journal of Psychiatry and Clinical Psychology**, v. 18, n. 3, p.234-241, 2018. DOI <https://doi.org/10.15557/PiPK.2018.0029atment>, v. 16, p. 221-234, 2020. DOI <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>

WANG, H. R.; BAHK, W. M.; SEO, J. S.; WOO, Y. S. *et al.* Korean medication algorithm for depressive disorder: comparisons with other treatment guidelines. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 15, n. 3, p. 199-209, 2017. DOI <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.3.199>

WATINE, J.; FRIEDBERG, B.; NAGY, E.; ONODY, R. *et al.* Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: a potential problem for practitioners. **Clinical Chemistry**, v. 52, n. 1, p. 65-72, 2006. DOI <https://doi.org/10.1177/1533317512470209>

WOODERSON, S.C.; JURUENA, M. F.; FEKADU, A. *et al.* Prospective evaluation of specialist inpatient treatment for refractory affective disorders. **Journal of Affective Disorders**, v. 131, n. 1-3, p. 92-103, 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.002>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and other common mental disorders: global health estimates.** Geneva: WHO, 2017.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.Pdf>. Acesso em: 11 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The impact of COVID-19 on mental, neurological and substance use services: results of a rapid assessment.** Geneva: WHO, 2020.

<https://www.who.int/publications/i/item/978924012455>. Acesso em: 11 Abr. 2019.

ZAFRA-TANAKA, J. H.; GOICOCHEA-LUGO, S.; VILLARREAL-ZEGARRA, D.; TAYPE-RONDAN, A. Characteristics and quality of clinical practice CPGs for depression in adults: A scoping review. **BioMed Central Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 76, 2019. DOI <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2057-z>

ANEXOS

ANEXO 1 – FICHA DO ALUNO

9139 - 10082488 / 2 - Franciele Cordeiro Gabriel

Email: francielegabriel@usp.br
Data de Nascimento: 10/03/1984
Cédula de Identidade: RG - 1.068.009.461 - RS
Local de Nascimento: Estado do Rio Grande do Sul
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Farmacêutico-Bioquímico - Universidade Federal de Santa Maria - Rio Grande do Sul - Brasil - 2006
Mestrado: Mestra em Ciências - Área: Produção e Controle Farmacêuticos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2018

Curso: Doutorado
Programa: Fármaco e Medicamentos
Área: Produção e Controle Farmacêuticos
Data de Matrícula: 16/03/2020
Início da Contagem de Prazo: 16/03/2020
Data Limite para o Depósito: 18/03/2024
Orientador: Prof(a). Dr(a). Eliane Ribeiro - 16/03/2020 até o presente Email: elianer@hu.usp.br
Proficiência em Línguas:
 Inglês, Aprovado em 16/03/2020
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 26/11/2021



Data do Depósito do**Trabalho:****Título do Trabalho:****Data Máxima para****Aprovação da Banca:****Data de Aprovação da****Banca:****Data Máxima para****Defesa:****Data da Defesa:****Resultado da Defesa:****Histórico de** Primeira Matrícula em 16/03/2020**Ocorrências:**

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 7493 em vigor a partir de 29/03/2018).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 18/07/2022

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
SGS5901-2/5	Didática e Oratória no Ensino Superior (Escola de Engenharia de São Carlos - Universidade de São Paulo) (1)	08/08/2017	20/11/2017	150	10	90	A	N	Concluída
FBT5700-3/5	Preparo de Artigos Científicos na Área de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica (1)	01/03/2018	02/05/2018	90	6	100	A	N	Concluída
PSE5894-2/5	Técnicas de Preparação de Trabalhos Científicos (Instituto de Psicologia - Universidade de São Paulo) (1)	19/03/2018	01/04/2018	30	2	100	A	N	Concluída
Atividade do Programa	Publicação de trabalho original, intitulado Pharmacological treatment of depression: A systematic review comparing clinical practice guideline recommendations, PLOS ONE https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231700 April 21, 2020 (2)	21/04/2020	21/04/2020	-	2	-	-	-	-
Atividade do Programa	Participou da Etapa de Estágio Supervisionado em Docência do Programa de Aperfeiçoamento de Ensino junto à disciplina	01/07/2020	30/11/2020	-	2	-	-	-	-

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
	FBF0430-Farmacoeconomia do Departamento de Farmácia. (3)								
FBF5779-3/6	Preparo de Artigos Científicos na Área de Farmácia	07/08/2020	08/10/2020	90	6	100	A	N	Concluída
Atividade do Programa	Publicação de trabalho original, intitulado "Quality of clinical practice guidelines for inadequate response to first-line treatment for depression according to AGREE II checklist and comparison of", BMJ Open, http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051918 , April 01, 2022. recommendations: a systematic review (4)	01/04/2022	01/04/2022	-	2	-	-	-	-
FMM5006-1/4	Redação Científica (Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo)	04/04/2022	17/04/2022	60	4	100	A	N	Concluída
Atividade do Programa	Publicação de trabalho original, intitulado "Recommendations for the pharmacological treatment of treatment-resistant depression: A systematic review protocol", PLOS ONE, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267323 , April 19, 2022. (4)	19/04/2022	19/04/2022	-	2	-	-	-	-

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de tese	
Disciplinas:	0	20	36
Estágios:			
Total:	0	20	36

Créditos Atribuídos à Tese: 172

Observações:

1) Disciplina(s) cursada(s) isoladamente e aceita(s) pelo(a) orientador(a) do(a) candidato(a)

Observações:

2) Créditos atribuídos de acordo com o Artigo 60 do Regimento de Pós-Graduação e aprovados pela Comissão de Pós-Graduação, em Sessão de 10/06/2020

Observações:

3) Créditos atribuídos de acordo com o disposto na Portaria GR-3588/05, alterada pelas Portarias GR-4391/09 e GR-4601/09 - PAE e aprovados pela Comissão de Pós-Graduação, em Sessão de 11/05/2022

Observações:

4) Créditos atribuídos de acordo com o Artigo 60 do Regimento de Pós-Graduação e aprovados pela Comissão de Pós-Graduação, em Sessão de 11/05/2022

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.



Este documento eletrônico dispensa carimbo e assinatura. Sua autenticidade pode ser comprovada fornecendo-se o código de controle na seguinte página da Universidade de São Paulo: <https://uspdigital.usp.br/iddigital>

Documento emitido às 12:16:41 horas do dia 13/09/2022 (hora e data de Brasília)

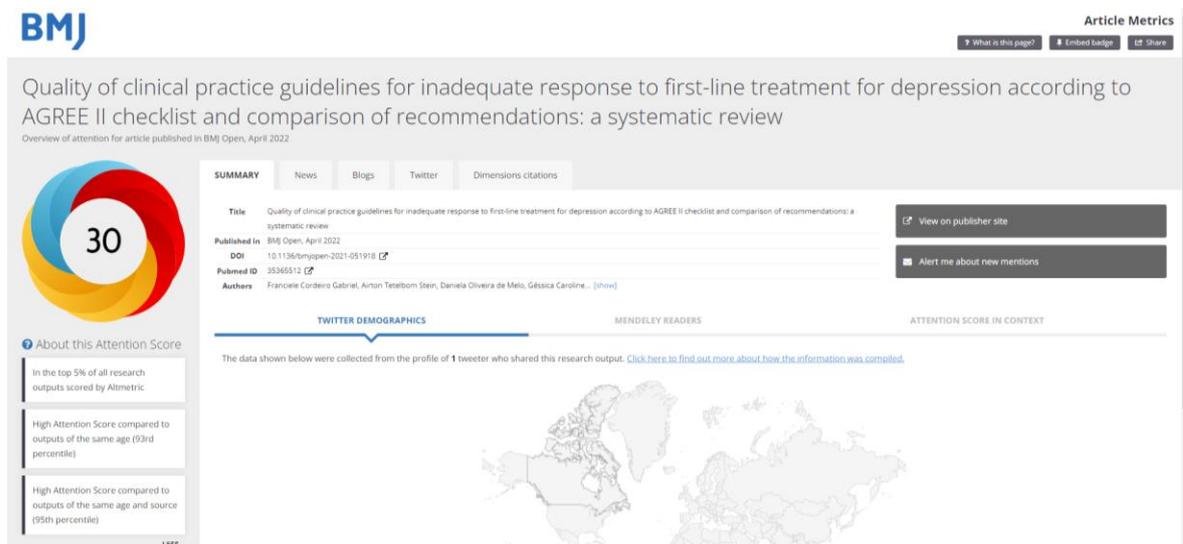
Código de controle: N75M-MQLQ-SLCJ-HEZZ

Código de controle válido até: 13/10/2022

APÊNDICES

APÊNDICE A - Artigo publicado

Gabriel, F.C. *et al.* Quality of clinical practice guidelines for inadequate response to first-line treatment for depression according to AGREE II checklist and comparison of recommendations: a systematic review. *BMJ Open* 2022, 12: e051918.



Escore 30 no site altmetric.com, estando no topo de 5% de todas as publicações medidas pelo Altmetric em 23/09/2022.

Acessível por <https://bmj.altmetric.com/details/126592252>

BMJ Open Quality of clinical practice guidelines for inadequate response to first-line treatment for depression according to AGREE II checklist and comparison of recommendations: a systematic review

Franciele Cordeiro Gabriel ¹, Airton Tetelbom Stein ^{2,3},
Daniela Oliveira de Melo ⁴, Géssica Caroline Henrique Fontes-Mota ¹,
Itamires Benício dos Santos ⁴, Aliandra Fantinell de Oliveira ⁵,
Renério Fráguas ⁶, Eliane Ribeiro ¹

To cite: Gabriel FC, Stein AT, de Melo DO, *et al.* Quality of clinical practice guidelines for inadequate response to first-line treatment for depression according to AGREE II checklist and comparison of recommendations: a systematic review. *BMJ Open* 2022;12:e051918. doi:10.1136/bmjopen-2021-051918

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051918>).

Received 01 April 2021
Accepted 25 February 2022



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Franciele Cordeiro Gabriel;
francordegabriel@gmail.com

ABSTRACT

Objective To assess similarities and differences in the recommended sequence of strategies among the most relevant clinical practice guidelines (CPGs) for the treatment of depression in adults with inadequate response to first-line treatment.

Data sources We performed a systematic review of the literature spanning January 2011 to August 2020 in Medline, Embase, Cochrane Library and 12 databases recognised as CPGs repositories. CPGs quality was assessed using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II).

Study selection The eligibility criteria were CPGs that described pharmacological recommendations for treating depression for individuals aged 18 years or older in outpatient care setting. We included CPGs considered of high-quality ($\geq 80\%$ in domain 3 of AGREE II) or recognised as clinically relevant.

Data extraction Two independent researchers extracted recommendations for patients who did not respond to first-line pharmacological treatment from the selected CPGs.

Results We included 46 CPGs and selected 8, of which 5 were considered high quality ($\geq 80\%$ in domain 3 of AGREE II) and 3 were recognised as clinically relevant. Three CPGs did not define inadequate response to treatment and 3 did not establish a clear sequence of strategies. The duration of treatment needed to determine that a patient had not responded was not explicit in 3 CPGs and was discordant in 5 CPGs. Most CPGs agree in reassessing the diagnosis, assessing the presence of comorbidities, adherence to treatment, and increase dosage as first steps. All CPGs recommend psychotherapy, switching antidepressants, and considering augmentation/combining antidepressants.

Conclusion Relevant CPGs present shortcomings in recommendations for non-responders to first-line antidepressant treatment including absence and divergencies in definition of inadequate response and sequence of recommended strategies. Overall, most relevant CPGs recommend reassessing the diagnosis, evaluate comorbidities, adherence to treatment, increase

Strengths and limitations of this study

- All included clinical practice guidelines (CPGs) were assessed for quality using the recognised tool 'Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II' in which a careful training of appraisers was conducted.
- The study was based on a comprehensive literature search about the pharmacological treatment of depression conducted in 15 databases using a sensitive strategy.
- The main comparison of management strategies was focused on the eight most relevant CPGs leading to a high-quality synopsis.
- The inclusion of three CPGs often used in clinical practice (from The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments; from the American Psychiatric Association; and from the US Department of Veterans Affairs, US Department of Defense) enabled a broader discussion of clinical questions mentioned in the CPGs.
- The main limitation was that the inclusion had been restricted to papers written in English, Portuguese or Spanish.

dosage of antidepressants, and psychotherapy as first steps.

PROSPERO registration number CRD42016043364.

INTRODUCTION

Depression is a mental health problem with severe consequences for afflicted individuals. This mental disorder results in substantial professional, economic, social and personal losses owing to its incapacitating nature.¹ WHO² estimates that over 300 million people globally are affected by depression, which is the main contributor to 800,000 suicides

annually worldwide. Additionally, depression can cause critical social problems, as depressed individuals are less productive, resulting in additional costs to their employers and governments.³

The number of depressed persons has increased considerably.⁴ This situation overburdens the healthcare system and generates a greater need for resource optimisation.⁵ Thus, developing evidence-based interventions to achieve effective results is a pressing challenge in the mental health field.⁶ Moreover, owing to the COVID-19 pandemic, an increase in mental illnesses is expected, perhaps persisting for several years. There will be an even greater need to optimise resources for dealing with this significant challenge.⁷ A survey by the WHO⁸ showed that the COVID-19 pandemic had suspended essential mental health services in about 93% of countries worldwide while the population increasingly needs mental healthcare.

Clinical practice guidelines (CPGs) are fundamental to optimise these mental health resources, which will be in greater demand with the increased incidence of depression.⁹ These CPGs contain recommendations for optimising patient healthcare and have been developed by reviewing interventions and a cost-benefit analysis for each clinical health condition.¹⁰ Hence, they enable the development of objective clinical decisions, help decrease clinical variability, educate patients and professionals on updated best practices and improve the cost-effectiveness of healthcare.¹¹

Among the interventions proposed in the CPGs, evidence-based pharmacotherapy is one of the strategies used to treat depression.¹² However, a previous study demonstrated a lack of information regarding the best approaches when first-line pharmacological treatment for depression fails.¹³ Considering that the response to first-line treatment is only moderate (40%–60%) and remission after antidepressant treatment is achieved in only a minority of patients (30%–45%), there is a need to investigate such gaps more thoroughly to improve CPGs.¹⁴

Additionally, there is a lack of clarity in the CPGs on clinical actions, and divergence among different approaches about the sequence of strategies for depressed individuals who presented an inadequate response to first-line treatment.¹³ Thus, to improve clinical recommendations by mental health professionals and provide better healthcare to patients, in-depth evaluation of the CPGs recommendations for patients who do not respond adequately to initial pharmacological interventions is necessary.

Study aims

Here, we aimed to assess similarities and differences in the recommended sequence of strategies among the most relevant CPGs for the treatment of depression in adults who have shown an inadequate response to first-line treatment.

MATERIALS AND METHODS

A broad search was conducted to explore the methodological quality and transparency of CPGs for the

pharmacological treatment of non-communicable diseases, including depression. We updated the search of a previous PROSPERO systematic review (CRD42016043364)¹⁵ and conducted an analysis specifically assessing CPGs that can be used by health professionals for the pharmacological treatment of adults with depression in outpatient settings.

We used the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) instrument (<https://www.agreetrust.org>) to evaluate the quality of the CPGs identified in the research—a fundamental step of a systematic review. Additionally, the recommendations of high-quality CPGs or those most commonly used in clinical practice¹⁶ were compared with a method applied in a previous study published by the authors.¹³

Identification of CPGs (Search data source)

A comprehensive search was conducted on PubMed, Embase and the Cochrane Library for CPGs published from 1 January 2011 to 22 August 2020 (online supplemental appendix 1). We consulted twelve databases traditionally recognised as CPGs repositories.^{13 17 18} Mendeley software was used to conduct this search and remove duplicates. In December 2021, we searched the literature to update the included CPGs.

Eligibility criteria

Only CPGs that made pharmacological recommendations for treating depression in individuals aged 18 years or older were included. The following CPGs were excluded: those that did not have the full text available in Portuguese, English or Spanish; those that focused on psychotherapeutic treatment or neuromodulation; and those for specific populations, such as patients with cancer, multiple sclerosis, and pregnant or lactating women. CPGs for the treatment of bipolar depression only were also excluded. The latest versions of CPGs found on the original authors' websites were included. Two evaluators independently read the titles and abstracts of the retrieved articles and—if the content met the eligibility criteria—evaluated the full text. Discrepancies were resolved by one of the authors (GCHF-M), who acted as the third evaluator. The latest version of each CPG, and all related complementary documents, were sent to the evaluators for a quality assessment using the AGREE II. To be included, the CPGs should have a score $\geq 80\%$ in domain 3 of AGREE II—considered of high-quality; or were among those most relevant in clinical practice either by being the most used ones,¹⁶ or developed by an institution considered as a leader in developing CPGs.

Extraction of general data and CPGs quality evaluation

Previously validated forms¹⁸ were used by two independent reviewers for data extraction. A third reviewer resolved the discrepancies. The following data were extracted: type of organisation that produced the CPG (government organisation or specialised society), country, method used to classify the evidence and the CPG development

method (whether done using adaptation methodology or other methods). Three independent researchers (FCG, IBS and ST) evaluated the CPGs using the six AGREE II domains. The AGREE II contains 23 items grouped into six domains and two global classifications (general evaluation items). Each AGREE II domain evaluates a different dimension of CPG quality¹⁹: scope and purpose (domain 1), stakeholder involvement (domain 2), rigour of development (domain 3), clarity of presentation (domain 4), applicability (domain 5) and editorial independence (domain 6). A Likert scale ranging from 1 to 7 was used to evaluate the 23 items. Each reviewer entered an evaluation into the AGREE II platform for each item. The calculation was made automatically on the platform for each quality domain.

Further, owing to the substantial heterogeneity of the general evaluation items, our protocol defined the items that would not be included in the analyses. We decided to primarily focus on domain 3. All evaluators underwent rigorous training on the AGREE II before using it to conduct the quality assessment (details of this training have been previously published).¹⁸ When discrepancies of two or more score points were found, discussion about the assessment was conducted until a consensus was reached. The score was calculated individually for each domain.

Comparison of recommendations

The recommendations of high-quality CPGs were compared. The inclusion criteria were: a score of 80% or above in domain 3 of AGREE II, CPGs that were most commonly used in clinical practice, and being developed by an important CPGs developer institution. Domain 3 (rigour of development) was used to classify a CPG as 'high-quality' since this is the most important item regarding the reliability of the recommendations.²⁰ Two independent researchers extracted all recommendations from the included CPGs. The final version of the comparative tables of recommendations were achieved after two rounds of discussion. The recommendations were grouped by the following main topics: terminology for responsiveness and recommended management strategies. The terminologies and sequences of the therapeutic strategies were compared between the CPGs and the strategies and terminologies that the CPGs had in common were synthesised in a third table.

Patient and public involvement

No patients were involved in this study.

RESULTS

We identified 1949 records in the database search—Medline (n=689), Cochrane Library (n=105), and Embase (n=1155), and 44 additional records through the other 12 specific websites for CPGs. After removing 165 duplicates, 1993 documents remained. From those, we included 46 CPGs^{21–66} for quality assessment and

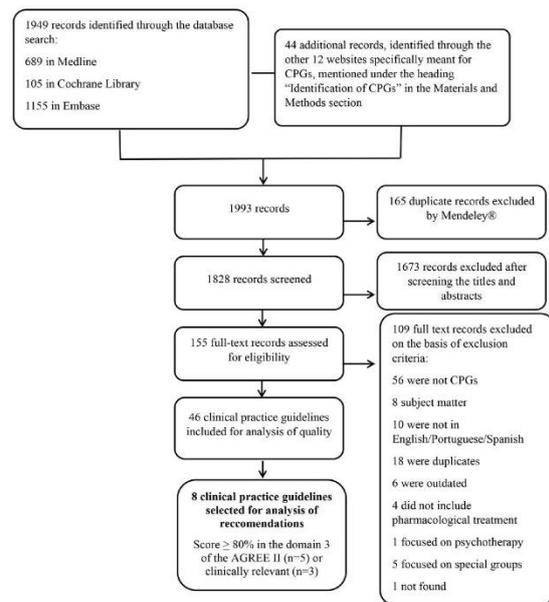


Figure 1 Flowchart of clinical practice guidelines selection. CPGs, clinical practice guidelines.

selected eight of them for analysis of recommendation (figure 1). Online supplemental appendix 2 includes the reasons for including/excluding documents. Five CPGs that presented an AGREE II domain 3 score $\geq 80\%$ were considered high-quality and selected. Two others (from The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments—CANMAT²¹ and from the American Psychiatric Association—APA-Psychiatry²⁹) were also selected based on their widespread acceptance¹⁶ and an additional one (from the US Department of Veterans Affairs (VA), US Department of Defense (DoD)—VA/DoD CPG for the Management of Major Depressive Disorder²³ for been considered by the National Academy of Medicine (US) as a leader in CPG development. The eight CPGs included with their scores in the AGREE II domain 3 were: Depresión en Personas de 15 Años y Más, from the Ministerio de Salud Chile, score=89%²⁴; Guía de Práctica Clínica (GPC): Detección Temprana y Diagnóstico del Episodio Depresivo y Trastorno Depresivo Recurrente en Adultos: Atención Integral de los Adultos con Diagnóstico de Episodio Depresivo o Trastorno Depresivo Recurrente from the Ministerio de Salud Colombia, score=86%²⁵; Depression in adults: recognition and management from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE)—UK, score=84%²⁶; Depression, Adults in Primary Care from Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Healthcare Guideline—US, score=81%²⁷; CPG for the Treatment of Depression across Three Age Cohorts from the American Psychological Association (APA-Psychology)—US, score=81%²⁸; VA/DoD CPG for the Management of Major Depressive Disorder from

Table 1 CPGs identified for quality assessment and AGREE-II scores										
CPG; author, year	AGREE II domain score (%)						Organisation	Location	Grading*	Development†
	1	2	3	4	5	6				
Ministerio de Salud (Chile), 2012 ²⁴	83	76	89	94	57	17	Governmental	Chile	GRADE‡	New
Ministerio de Salud (Colombia), 2015 ²⁵	100	85	86	100	96	92	Governmental	Colombia	GRADE	Adapted
NICE, 2018 ²⁶	89	83	84	81	71	75	Governmental	England	GRADE	New
Trangle <i>et al</i> , 2016 ²⁷	96	78	81	91	72	97	Consortium	US	GRADE	New
American Psychological Association–Depression Guideline Development Panel, 2019 ²⁸	91	67	81	80	57	83	Specialty society	US	GRADE	New
VA/DoD, 2016 ²³	93	76	78	94	38	58	Specialty society	US	GRADE	New
KPCMI, 2012 ²⁹	83	63	76	93	46	58	Specialty society	US	GRADE	Adapted
Minsan Spain, 2014 ³⁰	94	93	70	91	57	53	Governmental	Spain	Own method	New
RNAO, 2016 ³¹	72	74	69	80	76	86	Specialty society	Canada	Own method	New
Perez-Bryan <i>et al</i> , 2011 ³²	70	44	69	80	50	69	Governmental	Spain	GRADE	New
Qaseem <i>et al</i> , 2016 ³³	80	39	69	70	32	67	Specialty society	US	GRADE	New
Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011 ³⁴	87	46	69	83	14	67	Governmental	Mexico	Own method	Adapted
Instituto Mexicano del Seguro Social, 2015 ³⁵	81	43	69	80	32	31	Governmental	Mexico	Several	Adapted
Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016 ³⁶	94	56	63	81	42	64	Governmental	Mexico	Several	New
Chua <i>et al</i> , 2012 ³⁷	78	72	60	89	50	28	Governmental	Singapore	Own method	Adapted
Malhi <i>et al</i> , 2015 ³⁸	74	63	58	78	24	67	Governmental	Australia	NA	New
Driot <i>et al</i> , 2017 ³⁹	69	30	56	72	11	83	Independent authors	France	NA	New
Bauer <i>et al</i> , 2013 ⁴⁰	61	54	54	83	32	75	Governmental	Several	Own method	New
Kennedy <i>et al</i> , 2016 ²¹	63	48	54	89	26	53	Specialty society	Canada	Own method	New
Dua <i>et al</i> , 2011 ⁴¹	69	74	50	74	29	75	Governmental	Several	GRADE	New
McIntyre <i>et al</i> , 2017 ⁴²	87	56	48	83	32	69	Specialty society	US	Own method	New
Bauer <i>et al</i> , 2015 ⁴³	69	48	47	61	28	75	Specialty society	Several	Own method	New
Malaysian Health Technology Assessment Section, 2019 ⁴⁴	81	50	47	70	54	78	Governmental	Malaysia	SIGN adapted	New
Gelenberg <i>et al</i> , 2010 ²²	48	43	46	83	44	42	Specialty society	US	Own method	New
Cleare <i>et al</i> , 2015 ⁴⁵	67	57	40	69	13	58	Specialty society	England	Own method	New
Ruberto <i>et al</i> , 2020 ⁴⁶	43	11	35	39	1	72	Independent	US	NA	New
BC Guidelines Canada, 2013 ⁴⁷	85	37	35	85	39	42	Governmental	Canada	Own method	New
Giakoumatos <i>et al</i> , 2019 ⁴⁸	61	19	33	83	26	75	Specialty society	US	NA	New
Bauer <i>et al</i> , 2017 ⁴⁹	56	41	23	76	21	50	Specialty society	Several	Own method	New
Bennabi <i>et al</i> , 2019 ⁵⁰	50	33	22	65	13	67	Specialty society	France	NA	New
Grobler, 2013 ⁵¹	50	48	19	67	13	19	Specialty society	South Africa	NA	New
Connolly <i>et al</i> , 2011 ⁵²	63	17	17	52	13	72	Independent	US	NA	New
Wang <i>et al</i> , 2017 ⁵³	56	13	17	43	6	58	Specialty society	Korea	NA	New
Park <i>et al</i> , 2019 ⁵⁴	33	22	17	50	18	31	Independent	US	NA	New
Voineskos <i>et al</i> , 2020 ⁵⁵	44	11	15	50	10	22	Independent authors	Canada	NA	New

Continued

CPG; author, year	AGREE II domain score (%)						Organisation	Location	Grading*	Development†
	1	2	3	4	5	6				
Voineskos <i>et al</i> , 2018 ⁵⁶	54	39	15	65	8	42	Independent	US	NA	New
Piotrowski <i>et al</i> , 2017 ⁵⁷	54	26	15	72	25	50	Specialty society	Poland	NA	New
Bayes <i>et al</i> , 2019 ⁵⁸	46	22	14	48	7	33	Independent authors	Australia	NA	New
Malhi <i>et al</i> , 2013 ⁵⁹	44	20	13	63	17	39	Governmental	Australia	NA	New
Mulsant <i>et al</i> , 2014 ⁶⁰	50	28	13	61	8	36	Governmental	Canada	NA	New
Avasthi <i>et al</i> , 2018 ⁶¹	70	24	12	80	36	0	Independent authors	India	NA	New
Möller <i>et al</i> , 2012 ⁶²	28	15	12	11	10	33	Governmental	Several	NA	New
Busch <i>et al</i> , 2012 ⁶³	46	11	10	65	15	17	Independent authors	US	NA	New
Taylor, 2014 ⁶⁴	41	7	8	57	8	33	Independent authors	US	NA	New
Sánchez <i>et al</i> , 2019 ⁶⁵	54	24	6	61	8	33	Independent authors	Spanish	NA	New
Gautam <i>et al</i> , 2017 ⁶⁶	39	20	6	57	15	0	Independent authors	India	NA	New

*Grading of evidence system.

†Method of clinical practice guideline development.

‡Modified version of GRADE.

AGREE II, Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; APA-Psychology, American Psychological Association; BC, British Columbia; CPG, Clinical Practice Guideline; IMSS, Instituto Mexicano del Seguro Social; KPCML, Kaiser Permanente Care Management Institute; MH, Ministry of Health; MS, Ministerio de Salud (Ministry of Health); NA, not available; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; RNAO, Registered Nurses' Association of Ontario; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; VA/DoD, US Department of Veterans Affairs (VA).

the US Department of VA, US DoD, score=78%²³; Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder from the CANMAT 2016—from Canada, score=54%²¹; Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder from the APA, Third Edition (APA-Psychiatry) —from US, score=46%²².

Table 1 describes the characteristics of all the 46 CPGs identified for quality assessment. There is considerable quality variation among CPGs. For instance, the AGREE's domain 3 median value is 46.5% ranging from 6% to 89%. Table 2 presents a detailed description of the management strategies proposed by the most relevant CPGs concerning inadequate response to first-line treatment.

Terminology for responsiveness to the first line treatment and clear definition of terminology varied among CPGs. We found the terms remission,^{23–28} response,^{23 25 27 28} partial response,^{21 23 27} no response,²¹ inadequate response²¹ and refractory or resistant to treatment^{24 25} (table 2). Among the eight most relevant CPGs, four (50%) used the terms but did not present a clear definition of them^{22 23 26 28} (table 2). Three (37.5%) CPGs also did not establish the length of treatment time needed to declare an inadequate response.^{23 24 28}

Most CPGs recommended as first steps to assess treatment adherence, reassess diagnosis and/or evaluate comorbidities (6/8, 75%). The majority of CPGs emphasised the importance of adjusting antidepressant dose (7/8, 87.5%) in cases where patients do not respond to first-line treatment. However, only the NICE²⁶ and CANMAT²¹ CPGs establish the time that should be waited specifically for increasing the dose; CANMAT: 2–4 weeks and NICE: 3–4

weeks. Adding psychotherapy was recommended by seven (87.5%) CPGs; three (37.5%) recommended neurostimulation and four (50%) switching from antidepressants to non-pharmacological treatment. Other recommendations, although less frequently mentioned, were to assess the occurrence of side effects (3/8, 37.5%; the APA-Psychiatry guideline²² specify that replacing the drug should be considered), check substance abuse (3/8, 37.5%), increase the frequency of appointments (2/8, 25%), try previous treatments (1/8, 12.5%) and consider longer periods for improvement evaluation (1/8, 12.5%) (table 3). All CPGs included the recommendation of switching antidepressants and adding other medicines. Some CPGs used the term combination for the use of two antidepressants and augmentation for adding another type of medicine to an antidepressant while others did not make such distinction. The APA-Psychology²⁸ included the possibility of adding another antidepressant but did not include the possibility of adding other medicines. Six CPGs recommended switching to another antidepressant before combining or augmentation strategies.^{21 23 24 26–28} Regarding combining and augmentation, only the MS Chile guideline²⁴ established a sequence between them, recommending first augmentation and then combination. Most CPGs are congruent with the inclusion of antipsychotics, lithium and T3 as augmentation strategies to antidepressant treatment.

DISCUSSION

Although there are many modalities to treat depression, pharmacotherapy remains the most common first-line strategy.¹² However, clinical remission after treatment with first-line antidepressants is usually only

Table 2 Strategies for inadequate response to first-line treatment of depression according to the most relevant CPGs	
CPG; author, year	Recommended strategies
Ministerio de Salud (Chile), 2012 ²⁴	<p>Terminology for responsiveness</p> <p>Refractory or resistant to treatment: no appropriate response to pharmacotherapy under usual dosage or when there is poor or inadequate response to one or more treatments.</p> <p>Remission: absence of signs and symptoms for 2 months</p> <p>Terminology for responsiveness</p> <p>1. Reevaluation of the diagnosis</p> <p>2. Adjusting dosage</p> <p>3. Switching to a different antidepressant</p> <p>4. Augmentation with a second medication (lithium, liothyronine or second antidepressant)</p> <p>5. Combining antidepressants</p>
Ministerio de Salud (Colombia), 2015 ²⁵	<p>Refractory or resistant to treatment: absence of substantial remission of depressive symptoms or no improvement of social functioning with trial of pharmacotherapy at adequate duration and dosage.</p> <p>Remission: the patient responds to treatment in the initial or acute phase (within 12 weeks) and does not present further relapses in the continuation and follow-up phase.</p> <p>Response: defined as a 50% decrease in the score on a symptom scale depressives</p> <p>Reevaluate adherence diagnosis and adverse events, adjusting dosage, add psychotherapy, switching to a different antidepressant, combining antidepressants, augmentation with a second medication (lithium or thyroid hormone)</p>
NICE, 2018 ²⁶	<p>Inadequate response: no clear definition is presented.</p> <p>Remission: complete relief of symptoms</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Check adherence and adverse events 2. Increase the frequency of appointments and monitor results 3. Consider reintroducing previous treatments (increase the dose) 4. Consider switching to an alternative antidepressant 5. Combining medications or augmentation 6. Combined psychological and drug treatment
Trangle <i>et al</i> , 2016 ²⁷	<p>Partial response: 25%–50% reduction in symptoms</p> <p>Response: >50% reduction in symptom</p> <p>Remission: devoid of symptoms.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reassessment of patient/family engagement and adherence 2. Optimise antidepressant dose 3. Switching to a different antidepressant 4. Adding, switching or substituting treatment modality 5. Adding cognitive psychotherapy or adding another medication (buspirone or bupropion) 6. Reevaluating the diagnosis and the possibility of a bipolar diagnosis 7. Check comorbidities and/or substance abuse (inclusion referral to specialised care) 8. Augmentation therapy: augmentation with lithium, antipsychotics or triiodothyronine (T3) and combination of antidepressants adding bupropion or buspirone, mirtazapine +SSRI, TCA+SSRI 9. Other strategies such as electroconvulsive therapy and hospitalisation
APA-Psychology, 2019 ²⁸	<p>Partial response: clear definition is presented.</p> <p>Remission: reduction in depressive symptoms</p> <p>Response: reduction in depressive symptoms</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Switch from antidepressant medication alone to cognitive therapy alone 2. Switch from antidepressant medication alone to another antidepressant medication 3. Add psychotherapy (interpersonal psychotherapy, cognitive-behavioural therapy, or psychodynamic therapy) 4. Augment with another antidepressant medication (do not include augment with other medicines)
VA/DoD, 2016 ²³	<p>Partial response: improvement in symptoms</p> <p>Response: improvement >50% PHQ scores</p> <p>Remission: PHQ score >4 for at least 1 month</p> <p>No response: no clear definition is presented.</p> <p>Reevaluation of the diagnosis, comorbidities and adherence, adjusting dosage, augmentation of drugs, switching to another monotherapy (medication or psychotherapy), augmentation with a second medication including antidepressant, antipsychotic, lithium, T3 or psychotherapy.</p>

Continued

Table 2 Continued

CPG; author, year	Terminology for responsiveness	Recommended strategies
Kennedy <i>et al</i> , 2016 ²¹ (CANMAT)	Partial response: 25%–49% reduction in symptom scores. No response: <25% reduction in symptom scores. Inadequate response: partial response and no response	<ol style="list-style-type: none"> 1. Optimise antidepressant by increasing dose. 2. Consider adjunctive use of psychological and neurostimulation treatments. 3. Switch to an antidepressant with superior efficacy. 4. Add an adjunctive medication, either combination with other antidepressant or augmentation with other medication (eg, triiodothyronine). 5. Consider switch to a second-line or third-line antidepressant. 6. Consider longer evaluation periods for improvement. 7. Increase dose if not at maximal doses. 8. Consider a chronic disease management approach, with less emphasis on symptom remission and more emphasis on improvement in functioning and quality of life.
Celenberg <i>et al</i> , 2010 ²² (APA-Psychiatry)	No response and partial response: no clear definition is presented.	<p>During initial weeks—assess adherence, consider increasing medication dosage, and increase intensity of psychotherapy. For severe cases consider electroconvulsive therapy.</p> <p>At 4–8 weeks—Switch to a different antidepressant, change to or augmentation with psychotherapy, augmentation therapy with other antidepressant or other medicine, or electroconvulsive therapy.</p>

AGREE II, Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II; APA-Psychiatry, American Psychiatric Association; APA-Psychology, American Psychological Association; CANMAT, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments; CPG, Clinical Practice Guideline; ICSI, Institute for Clinical Systems Improvement; MS, Ministerio de Salud; NA, not available; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PHQ, Patient Health Questionnaire; SSRIs, Serotonin Selective Reuptake Inhibitor; TCA, Tricyclic Antidepressants; VA/DoD, US Department of Veterans Affairs (VA).

achieved in a minority of patients.^{14 67} Thus, in this review we compared the recommendations from the eight (five with AGREE II domain 3 score $\geq 80\%$ and three most used/relevant in clinical practice) most relevant CPGs for the management of depression in adults who have shown an inadequate response to first-line antidepressant treatment.

Most CPGs agree on the need to reassess the diagnosis, assess the presence of comorbidities, assess adherence to treatment, adjust antidepressant dosage and add psychotherapy as the first steps for those not responding to first-line antidepressant treatment. However, our findings revealed important flaws in recommendations including not presenting a standardised definition of an adequate/inadequate/partial response; not establishing the length of treatment time needed to declare an inadequate/partial response/non-response; all CPGs include the possibility of switching the antidepressant, augmentation with other medicines and combination of antidepressants, but three CPGs do not recommend a clear sequence among them.

Convergencies among CPGs

Considering the first steps for inadequate response to first-line antidepressant treatment, reassessing the diagnosis is almost always one of the first steps. CPGs recommend the investigation of bipolarity, personality disorders and the presence of comorbidities. Assessing the adherence to treatment is also frequently included among the first steps. Some CPGs are constructed based on other CPGs and their recommendations are identical in various aspects. In this regard, the Colombian guideline²⁵ place the assessment of adherence as the first step for patients with an inadequate response to treatment as does its font CPG, the NICE.²⁶ Increase of dose, another frequent recommendation curiously does not have consistent support by literature. It has been suggested that an increase in the dosage of most antidepressants may be effective for some patients, partially determined by individual differences in metabolising enzymes, but not for others.²⁶ All CPGs include the possibilities of switching and adding another medicine, and most of them recommended switching to another antidepressant before combining or augmentation strategies (table 2). Another convergence by most CPGs is the inclusion of antipsychotics, lithium and T3 as augmentation strategies to antidepressant treatment.^{21–23 25–27} Adding psychotherapy to the antidepressant treatment is recommended by all, except the MS Chile guideline.²⁴ This strategy may decrease treatment abandonment, improve adherence to pharmacotherapy and increase the effectiveness of treatment.^{68 69}

Divergencies and Shortcomings of CPGs

Among the shortcomings of CPGs, this review shows a high heterogeneity in quality of the rigour of development (domain 3 of AGREE II). A difficult finding to explain. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Table 3 Summary of used definitions and strategies for inadequate response to first-line treatment among most relevant CPGs

Items	Author of the CPG							
	MS Chile, 2012 ²⁴	MS Colombia, 2015 ²⁵	Nice, 2018 ²⁶	Trangie et al, 2016 (ICSI) ²⁷	VA/DoD, 2016 ²³	APA-Psychology, 2019 ²⁸	Kennedy et al, 2016 (CANMAT) ²¹	Gelenberg et al, 2010 (APA-Psychiatry) ²²
Clear treatment response definition								
No response							✓	
Inadequate response							✓	
Remission	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Response		✓	✓	✓	✓	✓		
Partial response				✓	✓			
Refractory or resistant	✓	✓						
Length of treatment time needed to declare an inadequate response (weeks)	-	3	4	6	-	-	2-4	4-8
Time that should elapse before increasing the dose	-	-	3-4	-	-	-	2-4	-
Management of inadequate response or resistant depression								
Switching antidepressants	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Consider augmentation/combining drugs	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓*
Dosage adjustment	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Add psychotherapy to pharmacotherapy	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Assess adherence to treatment		✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓
Reassess diagnosis	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓*
Evaluate comorbidities	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓*
Switch from antidepressants to NPT				✓	✓	✓	✓	✓
Consider neurostimulation				✓	✓	✓	✓	✓
Check occurrence of side effects		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Consider substance abuse		✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓
Increase appointments								
Consider longer periods for improvement							✓	
Try previous treatments			✓					

*Not listed in the recommendations section but mentioned in the clinical practice guideline. APA-Psychiatry, American Psychiatric Association; APA-Psychology, American Psychological Association; CANMAT, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments; CPG, Clinical Practice Guideline; ICSI, Institute for Clinical Systems Improvement; MS, Ministerio de Salud; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NPT, non-pharmacological treatment; VA/DoD, US Department of Veterans Affairs (VA).

Disorders V (DSM V) replaced DSM IV in 2013, and the diagnostic criteria for depressive disorder have been updated. Such change could impact on case identification and estimative of depression prevalence. However, diagnostic criteria are not covered by AGREE II checklist and differences in quality among CPGs might have not been influenced by that change in DSM version. CPGs were from different years, and the APA-Psychiatry, published in 2010, the oldest included, received the worst score on quality of rigour in development. It is possible that for the APA-Psychiatry and other CPGs the absence of a more recently updated version could have contributed to their low appraisal by AGREE II.

Of concern, standardised definition of an inadequate/adequate/partial response is not clear in 3 CPGs. This is a problematic point considering that we selected most relevant CPGs.¹² The absence of a clear definition of such a central aspect limits the applicability of the recommendations, increasing the risk of a more severe course of depression and, potentially, suicide.⁷⁰ MacQueen *et al*,¹² using the AGREE II, also found a lack of definition for inadequate response to antidepressant treatment in their review of 21 CPGs for treatment of depression published between 1980 and 2015.

For patients with inadequate or partial response, all CPGs include the possibilities of switching and adding another medicine. Although all CPGs recommend switching antidepressants for an inadequate antidepressant response, there is little scientific evidence supporting this approach.⁷¹ Five CPGs recommend switching to another antidepressant before combining or augmentation strategies.^{21 24 26–28} However, most CPGs do not specify whether switching should be made within the same or to a different antidepressant class. Here, we have a specific difference in the CANMAT guideline,²¹ their recommendation is first switch to a more efficacious antidepressant, then to combination or augmentation and then switch to a second-line or third-line antidepressant. CPGs are not consensual regarding the use of the terms combination and augmentation. The concept of augmentation to denominate the addition of a non-antidepressant medicine to the antidepressant and the term combination to designate the use of two antidepressants are not adopted by all CPGs.²⁶ The CANMAT²¹ guideline, uses the term ‘adjunctive treatment’ to denominate combination for two antidepressants or augmentation with other medicine; the APA-Psychiatry use the denomination ‘augment’ to the use of two antidepressant. Also, the APA-Psychiatry guideline²⁸ suggests the possibility of the use of two antidepressants but does not include the possibility of augmentation with other medicines. Most CPGs do not give the reader a clue of which could be tried first, augmentation or combination, only the ICSI CPG²⁷ establishes a sequency, recommending that drug combination should be first and then augmentation.

Other relevant point of variations is whether the CPGs recommend a class of antidepressant or specific drugs. For

example, the CANMAT²¹ guideline brings specific antidepressants and other specific drugs to be used as adjunctive medicine, drugs that are not recommended and also describes the criteria for the physician to decide on the drug substitution and adjunctive treatment, including the patients’ preference.²¹ On the other hand, other CPGs as the APA-Psychiatry guideline²² did not mention specific antidepressants in detail in its recommendations. It should be considered that discrepancies of choices of particular strategies or medications found in our review may be governed by local contracting, availability or cost issues besides evidence-to-decision frameworks as it is recommended.¹⁰

Although most CPGs are congruent with the inclusion of antipsychotics, lithium and T3 as augmentation strategies to antidepressant treatment they usually do not establish the sequency among them.^{21–23 25–27}

Shortcomings and strengths of our review

Our review has some limitations to be considered. It only included papers written in English, Portuguese or Spanish. CPGs’ recommendations were usually described in a specific section, but in some CPGs’, recommendations are also found throughout the text making it difficult to ensure that we could capture all of them. To minimise this problem, we included the content of the recommendation’s section and also conducted a comprehensive search in the CPGs for additional recommendations. Another limitation to be considered is the questionable quality of evidence of primary efficacy studies for various therapeutic approaches, thus, weakness and disagreement among CPGs may at least in part reflect that condition. Last, we focus in some aspects, but the list of disagreements among the CPGs is long and there might be important points that we did not discuss here.

Strength points in this review are the use of the AGREE II to select CPGs with high quality; the inclusion of three extra CPGs among the most relevant in clinical practice^{21 22} and the selection and extraction of the data performed by two independent researchers. Additionally, convergencies and divergencies among CPGs identified in our study may offer an opportunity to practitioners review their practice and help institutions in the development and adaptation of a CPG for treatment of depression.

Final considerations

It is relevant to point out that discrepancies among CPGs have led health professionals to be hesitant in applying CPGs in clinical practice.⁷² Improvement in quality will help healthcare professionals in the implementation of CPGs.⁷³ Acceptancy by clinicians is the key for CPGs⁷⁴ effective implementation and achievement of optimal patient care. Healthcare professionals have a limited time to read a reliable literature and CPGs are essential for decision making, our study shows topics that could be reviewed and improved.^{72 75}

CONCLUSION

In conclusion, most CPGs for the treatment of depression converge in including checking adherence to treatment, reassessing diagnosis, evaluating comorbidities, changing antidepressant dosage and including psychotherapy as first steps for non-responsive to first line antidepressant patients. Switching antidepressants, augmentation/combining medicines are also included strategies. However, some limitations are also present in most relevant CPGs for treatment of depression. The CPGs for the treatment of depression present differences in specific recommendations for non-responsive patients, mainly in their recommended sequence of strategies. Additionally, some do not present a standardised definition of adequate/partial/inadequate response and differ with respect to the duration of treatment needed to declare that a patient did not respond to the treatment. Our opinion is that these topics deserve further consideration in future CPGs.

Author affiliations

¹Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil

²Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

³Curso de Pós-graduação em Avaliação de Tecnologia em Saúde, Hospital Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴Departamento de Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, São Paulo, Brasil

⁵Departamento de Desenho Industrial, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil

⁶Laboratório de Neuro-imagem em Psiquiatria - LIM-21, Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; Divisão de Psiquiatria e Psicologia, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil

Correction notice This article has been corrected since it was published Online first. The title of the article has been updated.

Acknowledgements We acknowledge Professor André Baby Rolim, Professor Ivan Florez, Professor Ana Lucia Morocho Jácome, Professor Leonardo Gill Barcellos, Milena Bagetti, Mônica Cristiane Rodrigues, Luciana Vasconcelos, Nathália Celini Leite Santos, Rafael Augusto Mantovani, Sheila Kalb Wainberg, Sandro Tonin, Ana Paula Callejo, Carlos Eduardo Moscato Fuzaro, Beatriz Minguzzi, Caroline Molino, Andréa Dourado, Raquel Cristine Silva Barcelos, Tatiane Bomfim Ribeiro, Camila da Silva Rodrigues, Frederico Dagnese, Ana Amélia Bones for their generous assistance and we are also thankful to the Chronic Diseases and Informed Decisions (CHRONIDE) research group.

Contributors FCG, DdM and ATS planned and developed the literature search strategy. IBdS and FCG conducted the literature search. FCG and GCHF-M realised the literature review. FCG, DdM, ATS, RF, ER and IBdS planned and developed the methodology. FCG, DdM, ATS, RF and ER conducted the data analysis. FCG, DdM, ATS, RF and ER interpreted the data. FCG, DdM, GCHF-M, ATS, AFdO, RF, ER and IBdS wrote the draft and final version of the manuscript. DdM, ATS, AFdO, RF, ER and IBdS reviewed the manuscript. FCG, GCHF-M and IBdS appraised the CPGs. FCG acting as guarantor. All authors approved the final manuscript.

Funding This work was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES)—Finance Code 001 (no. not applicable), the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) (no. 141811/2020-0) and the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) Programa Pesquisa para o SUS—Gestão Compartilhada Em Saúde (PPSUS) (no. 2019/03883-7).

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement All data relevant to the study are included in the article or uploaded as online supplemental information.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Franciele Cordeiro Gabriel <http://orcid.org/0000-0002-4375-3729>

Airton Tetelbom Stein <http://orcid.org/0000-0002-8756-8699>

Daniela Oliveira de Melo <http://orcid.org/0000-0001-8613-7953>

Géssica Caroline Henrique Fontes-Mota <http://orcid.org/0000-0003-1986-9155>

Itamires Benício dos Santos <http://orcid.org/0000-0002-8693-3121>

Aliandra Fantinelli de Oliveira <http://orcid.org/0000-0001-7678-1614>

Renério Fráguas <http://orcid.org/0000-0002-3052-066X>

Eliane Ribeiro <http://orcid.org/0000-0003-0886-368X>

REFERENCES

- 1 Thompson C. Affective disorders. In: Thompson C, ed. *The instruments of psychiatric research*. London, UK: John Wiley & Sons, 1989: 87–126.
- 2 World Health Organization. *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. Geneva: WHO, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
- 3 Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E. *The global economic burden of noncommunicable diseases*. Geneva: World Economic Forum, 2011.
- 4 GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJL, Barber RM, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015;386:2145–91.
- 5 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357–66.
- 6 Collins PY, Patel V, Joestl SS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011;475:27–30.
- 7 Fiorillo A, Gorwood P. The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2020;63:e32.
- 8 World Health Organization. *The impact of COVID-19 on mental, neurological and substance use services: results of a rapid assessment*. Geneva: WHO, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/978924012455>
- 9 Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RSde, et al. [Research designs]. *Acta Cir Bras* 2005;20(Suppl 2):2–9.
- 10 Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. Grade evidence to decision (ETD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: introduction. *BMJ* 2016;353:i2016.
- 11 Institute of Medicine. US committee on standards for developing trustworthy clinical practice guidelines. In: *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
- 12 MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for failed antidepressant treatment response in major depressive disorder, dysthymia, and subthreshold depression in adults. *Can J Psychiatry* 2017;62:11–23.

- 13 Gabriel FC, de Melo DO, Fráguas R, *et al.* Pharmacological treatment of depression: a systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. *PLoS One* 2020;15:e0231700.
- 14 Carvalho AF, Cavalcante JL, Castelo MS, *et al.* Augmentation strategies for treatment-resistant depression: a literature review. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:415–28.
- 15 Molino CdeGRC, Ribeiro E, Romano-Lieber NS, *et al.* Methodological quality and transparency of clinical practice guidelines for the pharmacological treatment of non-communicable diseases using the agree II instrument: a systematic review protocol. *Syst Rev* 2017;6:220.
- 16 Saddichha S, Chaturvedi SK. Clinical practice guidelines in psychiatry: more confusion than clarity? A critical review and recommendation of a unified guideline. *ISRN Psychiatry* 2014;2014:1–8.
- 17 Johnston A, Kelly SE, Hsieh S-C, *et al.* Systematic reviews of clinical practice guidelines: a methodological guide. *J Clin Epidemiol* 2019;108:64–76.
- 18 Molino CdeGRC, Leite-Santos NC, Gabriel FC, *et al.* Factors associated with high-quality guidelines for the pharmacologic management of chronic diseases in primary care: a systematic review. *JAMA Intern Med* 2019;179:553–60.
- 19 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, *et al.* Agree II: advancing Guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839–42.
- 20 Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, *et al.* Guideline appraisal with agree II: online survey of the potential influence of agree II items on overall assessment of guideline quality and recommendation for use. *BMC Health Serv Res* 2018;18:143.
- 21 Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, *et al.* Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:540–60.
- 22 Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder*. 3rd ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2010.
- 23 Management of Major Depressive Disorder Working Group. *VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder*. 3rd ed. Washington, DC: US Department of Veterans Affairs, US Department of Defense, 2016.
- 24 Ministerio de Salud (Chile). *Guía Clínica AUGÉ: Depresión en Personas de 15 Años y Más*. Santiago, Chile: MINSAL, 2013.
- 25 Ministerio de Salud (Colombia). *Guía de Práctica Clínica (GPC): Detección Temprana Y Diagnóstico del Episodio Depresivo Y Trastorno Depresivo Recurrente en Adultos: Atención Integral de Los Adultos Con Diagnóstico de Episodio Depresivo O Trastorno Depresivo Recurrente*. Bogotá, Colombia: Minsalud, 2015.
- 26 National Institute for Health and Care Excellence. *Depression in adults: recognition and management*. London: NICE, 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>
- 27 Trangle M, Gursky J, Haight R. *Adult depression in primary care*. 17th ed. Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement, 2016.
- 28 American Psychological Association–Depression Guideline Development Panel. *Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts*. Washington, DC: American Psychological Association, 2019.
- 29 Kaiser Permanente Care Management Institute. *Diagnosis and treatment of depression in adults: 2012 clinical practice guideline*. Oakland, CA: Kaiser Permanente Care Management Institute, 2012.
- 30 Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. *Clinical practice guideline on the management of depression in adults*. Madrid, Spain: Ministry of Health, Social Services and Equality, 2014.
- 31 Registered Nurses' Association of Ontario. *Delirium, dementia, and depression in older adults: assessment and care*. 2nd ed. Toronto, Canada: Registered Nurses' Association of Ontario, 2016.
- 32 García-Herrera Perez-Bryan JM, Noguera Morillas EV, Muñoz Cobos F. *Guía de Práctica Clínica para El Tratamiento de la Depresión en Atención Primaria*. Málaga, Spain: Distrito Sanitario Málaga-UGC Salud Mental Hospital Regional Universitario "Carlos Haya", 2011.
- 33 Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D, *et al.* Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: a clinical practice guideline from the American College of physicians. *Ann Intern Med* 2016;164:350–9.
- 34 Instituto Mexicano del Seguro Social. *Guía de Práctica Clínica GpC: Diagnóstico Y Tratamiento de la Depresión en El Adulto Mayor en El primer Nivel de Atención*. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011.
- 35 Secretaría de Salud (Mexico). *Diagnóstico Y Tratamiento del Trastorno Depresivo en El Adulto*. Ciudad de México, México: Secretaría de Salud, 2015.
- 36 Secretaría de Salud (Mexico). *Diagnóstico Y Tratamiento del Trastorno Depresivo en El Adulto: México Intervenciones de Enfermería para La Detección, Atención Y control de la Depresión en El Adulto Mayor en Los Tres Niveles de Atención*. Ciudad de México, Mexico: Secretaría de Salud, 2016.
- 37 Chua HC, Chan LL, Chee KS, *et al.* Ministry of health clinical practice guidelines: depression. *Singapore Med J* 2012;53:137–44.
- 38 Malhi GS, Bassett D, Boyce P, *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:1087–206.
- 39 Driot D, Bismuth M, Maurel A, *et al.* Management of first depression or generalized anxiety disorder episode in adults in primary care: a systematic metareview. *Presse Med* 2017;46:1124–38.
- 40 Bauer M, Pfennig A, Severus E, *et al.* World Federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:334–85.
- 41 Dua T, Barbui C, Clark N, *et al.* Evidence-Based guidelines for mental, neurological, and substance use disorders in low- and middle-income countries: summary of who recommendations. *PLoS Med* 2011;8:e1001122.
- 42 McIntyre RS, Suppes T, Tandon R, *et al.* Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78:703–13.
- 43 Bauer M, Severus E, Köhler S, *et al.* World Federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. Part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry* 2015;16:76–95.
- 44 Malaysian Health Technology Assessment Section. *Management of major depressive disorder*. 2nd ed. Putrajaya, Malaysia: Ministry of Health, 2019.
- 45 Cleare A, Pariante CM, Young AH, *et al.* Evidence-Based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British association for psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015;29:459–525.
- 46 Ruberto VL, Jha MK, Murrough JW. Pharmacological treatments for patients with treatment-resistant depression. *Pharmaceuticals* 2020;13:116.
- 47 Guidelines and Protocols Advisory Committee. *Major Depressive Disorder in Adults: diagnosis & Management*. Victoria, CB, Canada: Bcguidelines.ca, 2013.
- 48 Giakoumatos CI, Osser D. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South shore program: an update on unipolar nonpsychotic depression. *Harv Rev Psychiatry* 2019;27:33–52.
- 49 Bauer M, Severus E, Möller H-J, *et al.* Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:166–76.
- 50 Bennabi D, Charpeaud T, Yroni A, *et al.* Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French association for biological psychiatry and Neuropsychopharmacology and the Fondation FondaMental. *BMC Psychiatry* 2019;19:262.
- 51 Grobler G. Major depressive disorder: the South African Society of psychiatrists (SASOP) treatment guidelines for psychiatric disorders. *S Afr J Psychiatr* 2013;19:157–63.
- 52 Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs* 2011;71:43–64.
- 53 Wang HR, Bahk W-M, Seo JS, *et al.* Korean medication algorithm for depressive disorder: comparisons with other treatment guidelines. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017;15:199–209.
- 54 Park LT, Zarate CA. Depression in the primary care setting. *N Engl J Med* 2019;380:559–68.
- 55 Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:221–34.
- 56 Voytenko V, Nykamp L, Achtyes E, *et al.* Evidence-Based practice guideline for the treatment of adult patients with depressive disorders. Part I: psychiatric management. *Psychiatr Psychol Klin* 2018;18:234–41.
- 57 Piotrowski P, Gondek TM, Rymaszewska J, *et al.* Guidelines of the Polish psychiatric association – Wrocław division, the Polish Society of family medicine and the College of family physicians in Poland for diagnosis and treatment of depressive disorders in primary health care. *Fmpcr* 2017;3:335–46.
- 58 Bayes A, Parker G. How to choose an antidepressant medication. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:280–91.
- 59 Malhi GS, Hitching R, Berk M, *et al.* Pharmacological management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:6–23.

- 60 Mulsant BH, Blumberger DM, Ismail Z, *et al.* A systematic approach to pharmacotherapy for geriatric major depression. *Clin Geriatr Med* 2014;30:517–34.
- 61 Avasthi A, Grover S. Clinical practice guidelines for management of depression in elderly. *Indian J Psychiatry* 2018;60:S341–62.
- 62 Möller H-J, Bitter I, Bobes J, *et al.* Position statement of the European psychiatric association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *Eur Psychiatry* 2012;27:114–28.
- 63 Busch FN, Sandberg LS. Combined treatment of depression. *Psychiatr Clin North Am* 2012;35:165–79.
- 64 Taylor WD. Depression in the elderly. *N Engl J Med* 2014;371:1228–36.
- 65 Sánchez VP, Santos PM. Diagnostic and therapeutic protocol of depression. *J Med* 2019;12:5070–4.
- 66 Gautam S, Jain A, Gautam M, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of depression. *Indian J Psychiatry* 2017;59:S34–50.
- 67 Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, *et al.* Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:772–85.
- 68 Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, *et al.* Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1219–29.
- 69 Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, *et al.* Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:714–9.
- 70 Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 8:17–25.
- 71 Bschor T, Kern H, Henssler J, *et al.* Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: a systematic literature search and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2018;79:16r10749.
- 72 Shekelle PG. Clinical practice guidelines: what's next? *JAMA* 2018;320:757–8.
- 73 Zafrá-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Villarreal-Zegarra D, *et al.* Characteristics and quality of clinical practice guidelines for depression in adults: a scoping review. *BMC Psychiatry* 2019;19:76.
- 74 Farquhar CM, Kofa EW, Slutsky JR. Clinicians' attitudes to clinical practice guidelines: a systematic review. *Med J Aust* 2002;177:502–6.
- 75 Mega TP, Lopes ACD, Santos VCC, *et al.* Protocolos clínicos E diretrizes terapêuticas no Sus: histórico, desafios E perspectivas. *G&S* 2015;6:3275–85.

Appendix 1. Systematic search strategies

Medline (PubMed website)

```
((("Guideline"[Publication Type] OR Guideline as Topic"[Mesh] OR 'Practice
Guideline"[Publication Type] OR 'Health Planes Guidelines'[Mesh]) OR 'Clinical
Protocols'[Mesh])) OR ('Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type]
OR ('Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR
('Consensus"[Mesh])) OR Standard of Care[Mesh] " Guideline" Publication Type] OR
'Guideline as Topic'[Mesh] OR 'Practice Guideline"[Publication Type] OR 'Health
Planes Guidelines'[Mesh]) OR 'Clinical Protocols'[Mesh])) OR ('Consensus
Development Conference, NIH" [Publication Type] OR ('Consensus Development
Conference, NIH" [Publication Type] OR ('Consensus"[Mesh])) OR Standard of
Care[Mesh])) AND ((Depressive Disorder [Mesh] AND Depressive Disorder, Major
[Mesh] OR Depressive Disorders OR disorder, Depressive OR Disorders, Depressive
OR Neurosis, Depressives OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR
Neuroses, Depressive OR Depressions, Endogenous OR Endogenous Depression OR
Endogenous Depressions OR Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR
Syndrome, Depressive OR Syndromes, Depressive OR depression, Neurotic OR
Depressions, Neurotic OR Neurotic depression OR Neurotic Depressions OR
Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar OR
Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions)))
```

Cochrane

```
# 1 MeSH descriptor: [Guideline] explode all trees
# 2 MeSH descriptor: [Consensus] explode all trees
# 3 MeSH descriptor: [Clinical Protocols] explode all trees
# 4 #1 OR #2 OR #3
# 5 MeSH descriptor: [Depression] explode all trees
# 6 #4 AND #5
```

Embase

```
((practice guideline/mj OR 'consensus development'/exp/mj OR 'clinical protocol'/mj
AND ('depression'/exp) AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR
2015:py OR 2016:py AND [embase]/lim)
```

Appendix 2. Reasons for excluding clinical practice guideline (CPG)

Reference of the excluded CPG	Reasons for exclusion
Institute for Clinical Systems Improvement. Adult Depression in Primary Care. Bloomington, MN: ICSI; 2016.	Duplicate
Austin M-P, Hight N, The Expert Working Group. Mental Health Care in the Perinatal Period: Australian Clinical Practice Guideline. Melbourne, Australia: Centre of Perinatal Excellence; 2017.	Duplicate
Grinspun, D, Bajnok I, Rey M. Delirium, Dementia, and Depression in Older Adults: Assessment and Care. Toronto, Canada: Registered Nurses' Association of Ontario; 2016.	Duplicate
National Guideline Clearinghouse. Delirium, Dementia, and Depression in Older Adults: Assessment and Care. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2016. Available from: https://www.guideline.gov . Accessed January 19, 2017.	Duplicate
National Institute for Health and Care Excellence. Depression in Adults: Recognition and Management. 2009. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence . Accessed June 30, 2017.	Duplicate
Boltz M (Ed.). Evidence-based Geriatric Nursing Protocols for Best Practice. New York, NY: Springer; 2012.	Duplicate
Depression. University of Michigan Health System. NGC:008672.	Duplicate
Álvarez Ariza M, Atienza Merino G, Ávila González MJ, et al. GPC sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Madrid, Spain: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.	Duplicate
National Guideline Clearinghouse. Depression (Singapore). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012. Available from https://www.guideline.gov/summaries/summary/39324 . Accessed October 19, 2016.	Duplicate
Austin M-P, Hight N, The Expert Working Group. Mental Health Care in the Perinatal Period: Australian Clinical Practice Guideline. Melbourne, Australia: Centre of Perinatal Excellence; 2017.	Duplicate

McDermott B, Baigent M, Chanen A, et al. Clinical Practice Guidelines: Depression in Adolescents and Young Adults. Melbourne, Australia: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.	Duplicate
Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Primary Care Diagnosis and Management of Adults with Depression. Detroit, MI: MQIC; 2018. Available from: http://mqic.org/guidelines.htm . Accessed October 19, 2016.	Duplicate
National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in Children and Young People: Identification and Management in Primary, Community and Secondary Care. Leicester, UK: British Psychological Society; 2005.	Duplicate
Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Primary Care Diagnosis and Management of Adults with Depression. Detroit, MI: MQIC; 2018. Available from: http://mqic.org/guidelines.htm . Accessed October 19, 2016.	Duplicate
Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. <i>Drugs</i> 2011;71(1):43-64. doi:10.2165/11587620-000000000-00000.	Duplicate
National Institute for Health and Care Excellence. Common Mental Health Disorders. Identification and Pathways to Care. London, UK: NICE; 2011.	Without pharmacological treatment
Grinspun, D, Bajnok I, Rey M. Delirium, Dementia, and Depression in Older Adults: Assessment and Care. Toronto, Canada: Registered Nurses' Association of Ontario; 2016.	Duplicate
Joffres M, Jaramillo A, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for depression in adults. <i>CMAJ</i> 2013;185(9):775-82. doi:10.1503/cmaj.130403.	Without pharmacological treatment
Boltz M (Ed.). Evidence-based Geriatric Nursing Protocols for Best Practice. New York, NY: Springer; 2012.	Duplicate
Patten SB. Updated CANMAT guidelines for treatment of major depressive disorder. <i>Can J Psychiatry</i> 2016; 61(9):504-5. doi:10.1177/0706743716660034.	Without pharmacological treatment
Rush AJ, Aaronson ST, Demyttenaere K. Difficult-to-treat depression: a clinical and research roadmap for when remission is elusive. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2019;53(2):109-18. doi:10.1177/0004867418808585.	Without pharmacological treatment
Frye MA. Clinical practice: bipolar disorder--a focus on depression. <i>N Engl J Med</i> 2011;364(1):51-9.	Focused on special groups

Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2015;49(12):1087-206. doi:10.1177/0004867415617657.	Duplicate
Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. <i>J Clin Oncol</i> 2014;32(15):1605-19. doi:10.1200/JCO.2013.52.4611.	Subject matter
American Medical Directors Association. Guideline Summary: Depression in the Long Term Care Setting. Columbia, MD: AMDA; 2011.	Subject matter
Joffres M, Jaramillo A, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for depression in adults. <i>CMAJ</i> 2013;185(9):775-82. doi:10.1503/cmaj.130403.	Subject matter
Li M, Kennedy EB, Byrne N, et al. The management of depression in patients with cancer: a clinical practice guide. <i>J OncolPract</i> 2016;12(8):747-56. doi:10.1200/JOP.2016.011072.	Subject matter
Ostacher MJ, Tandon R, Suppes T. Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with bipolar disorder: a novel, practical, patient-centered guide for clinicians. <i>J Clin Psychiatry</i> 2016;77(7):920-6. doi:10.4088/JCP.15cs09841. Available in: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611538719 .	Subject matter
Pfennig A, Bschor T, Falkai P, et al. The diagnosis and treatment of bipolar disorder: recommendations from the current S3 guideline. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 110(6):92-100. doi:10.3238/arztebl.2013.0092.	Subject matter
Rosenblat JD, McIntyre RS. Treatment recommendations for DSM-5-defined mixed features. <i>CNS Spectr</i> 2017;22(2):147-54. doi:10.1017/S1092852916000432.	Subject matter
Alexopoulos GS. Pharmacotherapy for late-life depression. <i>J Clin Psychiatry</i> 2011;72(1):e04. doi:10.4088/JCP.7085tx2cj.	Not a CPG
Andreescu C, Reynolds CF III. Late-life depression: evidencebased treatment and promising new directions for research and clinical practice. <i>Psychiatr Clin North Am</i> 2011;34(2):335-55. doi:10.1016/j.psc.2011.02.005.	Not a CPG
Arnow BA, Steidtmann D, Blasey C, et al. The relationship between the therapeutic alliance and treatment outcome in	Not a CPG

two distinct psychotherapies for chronic depression. <i>J Consult Clin Psychol</i> 2013; 81(4):627-38. doi:10.1037/a0031530.	
Ayub-Dargél A, Masson M, Henry C. The RANZCP guidelines: managing mood disorders in the real world. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016;50(12): 1198-9. doi:10.1177/0004867416676373.	Not a CPG
Bland P. Raising standards of care for patients with depression. <i>Practitioner</i> 2011;255(1740):21-5.	Not a CPG
Boffin N, Bossuyt N, Declercq T, et al. Incidence, patient characteristics and treatment initiated for GP-diagnosed depression in general practice: results of a 1-year nationwide surveillance study. <i>Fam Prac</i> 2012;29(6):678-87. doi:10.1093/fampra/cms024.	Not a CPG
Bohra HM, Novak M. Depression in patients with chronic kidney disease. <i>CANNT J</i> 2015;25(3):34-8.	Not a CPG
Busch FN, Sandberg LS. Combined treatment of depression. <i>Psychiatr Clin North Am</i> 2012;35(1):165-79. doi:10.1016/j.psc.2011.10.002.	Not a CPG
Cohen A. The QOF, NICE, and depression. <i>Br J Gen Pract</i> 2011;61(590):549. doi:10.3399/bjgp11X593785.	Not a CPG
Baumann S, Benson-Martin J, Cossie Q, et al. SASOP treatment guidelines for psychiatric disorders: eminence or evidence based? <i>S Afr J Psychiatr</i> 2019;20(2):a529. doi:10.4102/sajpsy psychiatry.v20i2.529.	Not a CPG
Cosgrove L, Shaughnessy AF, Wheeler EE, et al. The American Psychiatric Association's guideline for major depressive disorder: a commentary. <i>Psychother Psychosom</i> 2012;81(3):186-8. doi:10.1159/000335523.	Not a CPG
Cuijpers P. Effective therapies or effective mechanisms in treatment guidelines for depression? <i>Depress Anxiety</i> 2013;30(11):1055-7. doi:10.1002/da.22205.	Not a CPG
Cuijpers P. Combined pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of mild to moderate major depression? <i>JAMA Psychiatry</i> 2014;71(7):747-8. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.277.	Not a CPG
De Coteau PA, Byrne CD, Russell, V. The HSE/ICGP guidelines on the management of depression and anxiety disorders in primary care. <i>Ir Med J</i> 2012;105(7):251.	Not a CPG
Desseilles M, Witte J, Chang TE, et al. Assessing the adequacy of past antidepressant trials: a clinician's guide to	Not a CPG

the antidepressant treatment response questionnaire. <i>J Clin Psychiatry</i> 2011;72(8):1152-4. doi:10.4088/JCP.11ac07225.	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Diagnosing, Screening, and Monitoring Depression in the Elderly: A Review of Guidelines. Ottawa, ON: CADTH; 2015.	Not a CPG
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Antidepressants in Elderly Patients with Major and Minor Depression: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Ottawa, ON: CADTH; 2015.	Not a CPG
Gensichen J, Harter M, Klesse C, et al. Germany's national clinical practice guideline (S3) for unipolar depression—What is important for family practice? <i>ZFA</i> 2011;87(5):223-30. doi:10.3238/zfa.2011.0223.	Not a CPG
Geoffroy PA, Bellivier F. The RANZCP mood disorders guidelines: an easy step-by-step toolbox for daily practice. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016;50(10):1014-5. doi:10.1177/0004867416667829.	Not a CPG
Gitlin M. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical guidelines for mood disorders: kudos and quarrels. <i>Aust NZ Psychiatry</i> 2016;50(10):937-8. doi:10.1177/0004867416668038	Not a CPG
Grobler, G. An overview of depression treatment guidelines. Abstracts 2nd African College of Neuropsychopharmacology Congress 30-31 July 2016 Stellenbosch, Western Cape, South Africa. <i>Acta Neuropsychiatr</i> 2016;28(s3):1-15. doi:10.1017/neu.2016.37.	Not a CPG
Heilmann KE, Wagner M, Riedel-Heller S, et al. Treating late life depression with antidepressants: a summary of recommendations in international guidelines. <i>Fortschr Neurol Psychiatr</i> 2015;83(7):381-91. doi:10.1055/s-0035-1553315.	Not a CPG
Horgan D, Dodd S. Combination antidepressants—use by GPs and psychiatrists. <i>Aust Fam Physician</i> 2011;40(6):397-400.	Not a CPG
Kasper S. Editorial. <i>World J Biol Psychiatry</i> 2013;14(5):333. doi:10.3109/15622975.2013.819703.	Not a CPG
Kendall T, Pilling S, Glover N, et al. Guidelines in mental health - national and international perspectives. <i>Int Rev Psychiatry</i> 2011;23(4):314-7. doi:10.3109/09540261.2011.607431.	Not a CPG

Kongsuk T. Clinical practice guideline major depressive disorder for general practitioners. <i>Value Health</i> 2013;16(7): A695. doi:10.1016/j.jval.2013.08.2091.	Not a CPG
Kurian BT, Grannemann B, Trivedi MH. Feasible evidencebased strategies to manage depression in primary care. <i>Curr Psychiatr Rep</i> 2012;14(4):370-5. doi:10.1007/s11920-0120290-y.	Not a CPG
Laux G. Update treatment of depression—S3 Guideline, internet- based psychotherapy, antidepressants and driving ability. <i>Nervenheilkunde</i> 2016;35(10):691-6. doi:10.1055/s-0037- 1616433.	Not a CPG
Leadholm AKK, Rothschild AJ, Nolen WA et al. The treatment of psychotic depression: is there consensus among guidelines and psychiatrists? <i>J Affect Disord</i> 145(2): 214-20. doi:10.1016/j.jad.2012.07.036.	Not a CPG
Malhi G, Oakley-Browne M, Hay P. Clinical practice guidelines project (CPG project) overview. <i>Aust NZ JPsychiatr</i> 2015;49(Supp 1):30. doi:10.1177/0004867415578344.	Not a CPG
Manning JS, Jackson WC. Providing guideline-concordant assessment and monitoring for major depression in primary care. <i>J Clin Psychiatry</i> 2015;76(1):e3. doi:10.4088/JCP.13013tx7c.	Not a CPG
Mathys M, Mitchell BG. Targeting treatment-resistant depression. <i>JPharm Pract</i> 2011;24(6):520-33. doi:10.1177/0897190011426972.	Not a CPG
Morris DW, Trivedi MH. Measurement-based care for unipolar depression. <i>Curr Psychiatry Rep</i> 2011;13(6):446-58. doi:10.1007/s11920-011-0237-8.	Not a CPG
Nelson JC. Foreword. <i>CNSDrugs</i> 2013;27:3-4. doi:10.1007/s40263-012-0027-9.	Not a CPG
Nutt DJ. Highlights of the international consensus statement on major depressive disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> 2011;72(6):e21. doi:10.4088/JCP.9058tx2c.	Not a CPG
Ogasawara K, Ozaki N. Review of the new treatment guideline for major depressive disorder by the Japanese Society of Mood Disorders. <i>Brain Nerve</i> 2012;64(10):1159-65. In Japanese.	Not a CPG
Oldham J. Fine-tuning our treatment strategies. <i>J Psychiatr Pract</i> 2011;17(3):157.	Not a CPG

doi:10.1097/01.pra.0000398408.13750.8d.	
Pai N. Are the Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders meeting the needs of clinicians? <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016;50(10):1015-6. doi:10.1177/0004867416667828.	Not a CPG
Patkar AA, Pae C-U. Atypical antipsychotic augmentation strategies in the context of guideline-based care for the treatment of major depressive disorder. <i>CNS Drugs</i> 2013;27(Suppl 1):S29-S37. doi:10.1007/s40263-012-0031-0.	Not a CPG
Rawlins M. Ten years of NICE mental health guidelines. <i>Int Rev Psychiatry</i> 2011;23(4):311-3. doi:10.3109/09540261.2011.606804.	Not a CPG
Reisdorf S. Revision of the national health care guidelines on unipolar depression. <i>MedMonatss Pharm</i> 2016;39(4):171-2.	Not a CPG
Roberge P, Fournier L, Brouillet H, et al. A provincial adaptation of clinical practice guidelines for depression in primary care: a case illustration of the ADAPTE method. <i>J Eval Clin Pract</i> 2015;21(6):1190-8. doi:10.1111/jep.12404.	Not a CPG
Schuklenk U, Vathorst SVD. Treatment-resistant major depressive disorder and assisted dying. <i>J Med Ethics</i> 2015;41(8), 577-83. doi:10.1136/medethics-2014-102458.	Not a CPG
Schulte-Korne G, Krick K. In reply. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2014;111(18):330. doi:10.3238/arztebl.2014.0330c.	Not a CPG
Tomba E, Fava GA. Treatment selection in depression: the role of clinical judgment. <i>Psychiatr Clin North Am</i> 2012;35(1):87-98. doi:10.1016/j.psc.2011.11.003.	Not a CPG
Treuer T, Liu C-Y, Salazar G, et al. Use of antidepressants in the treatment of depression in Asia: guidelines, clinical evidence, and experience revisited. <i>Asia Pac Psychiatry</i> 2013;5(4):219-30. doi:10.1111/appy.12090.	Not a CPG
Tundo A, Calabrese JR, Proietti L, et al. Short-term antidepressant treatment of bipolar depression: are ISBD recommendations useful in clinical practice? <i>J Affect Disord</i> 2015;171:155-60. doi:10.1016/j.jad.2014.09.019.	Not a CPG
Van Avendonk M, van Weel-Baumgarten E, van der Weele G, et al. Summary of the Dutch College of General Practitioners' practice guideline "Depression". <i>Ned Tijdschr Geneesk</i> 2012;156(38):A5101.	Not a CPG
Vinberg M, Levinsen MF, Kessing LV. Treatment-resistant	Not a CPG

depression is treatable. <i>Ugeskr Laeger</i> 2011;173(9):651-4.	
Wang HR, Bahk WM, Park YM, et al. Korean medication algorithm for depressive disorder: comparisons with other treatment guidelines. <i>Psychiatry Investig</i> 2014;11(1):1-11. doi:10.4306/pi.2014.11.1.1.	Not a CPG
Won E, Park SC, Han KM, et al. Evidence-based, pharmacological treatment guideline for depression in Korea, revised edition. <i>J Korean Med Sci</i> 2014;29(4):468-84. doi:10.3346/jkms.2014.29.4.468.	Not a CPG
Xiang YT, Hu C, Wang G, et al. Prescribing patterns of antidepressants, antipsychotics and mood stabilizers in bipolar patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. <i>Hum Psychopharmacol</i> 2012;27(6):626-31. doi:10.1002/hup.2262.	Not a CPG
Yang J, Han C, Yoon HK, et al. Experiences and barriers to implementation of clinical practice guideline for depression in Korea. <i>BMC Psychiatry</i> 2013;13:150. doi:10.1186/1471244X-13 - 150.	Not a CPG
Zimmerman M. Symptom severity and guideline-based treatment recommendations for depressed patients: implications of DSM-5's potential recommendation of the PHQ-9 as the measure of choice for depression severity. <i>Psychother Psychosom</i> 2012;81(6):329-32. doi:10.1159/000342262.	Not a CPG
Zimmerman M, Martinez JH, Friedman M, et al. How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? <i>J Clin Psychiatry</i> 2012;73(10):1287-91. doi:10.4088/JCP.12m07775.	Not a CPG
Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. <i>Med J Aust</i> 2018;208(4):175-80. doi:10.5694/mja17.00659.	Not a CPG
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Depression in Adults on Traditional Korean Medicine; 2016.	Not found
S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs Leitlinie Unipolare Depression; 2015. In German.	Language
Depression. Adapted Evidence-based Guideline. Ucraina; 2014 - ^enpecia. AganTOBaHaKaHnHaHacTaHOBa. In Ukrainian.	Language

[Depressive Disorder, Depressie (M44)]; 2012. In Dutch.	Language
Herrmann M, Gensichen J. Guidelines in general practice: the example depression. <i>Psychiatrie</i> 2015;66:119-24.	Language
Kuroki T, Tanaka T. [Threshold of application of antidepressant drugs for treatment of depressive disorder]. <i>Seishin Shinkeigaku Zasshi</i> 2015;117(4):269-76. In Japanese.	Language
Semba J. [Proper use of novel antidepressants in psychiatric clinical practice]. <i>Seishin Shinkeigaku Zasshi</i> . 2014;116(2):138-143. In Japanese.	Language
Yamada K. [Evidence of treatment for depressive episodes of bipolar disorder]. <i>Seishin Shinkeigaku Zasshi</i> 2011;113(9):873-9. In Japanese.	Language
Siu AL, US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. <i>JAMA</i> 2016;315(4):380-7. doi:10.1001/jama.2015.18392.	Language
Thase ME. Recommendations for screening for depression in adults. <i>JAMA</i> 2016;315(4):349-50. doi:10.1001/jama.2015.18406.	Language
Patejuk-Mazurek I. Selected antidepressants and anxiolytics: practical guidelines and case studies. <i>Psychiatria</i> 2017;14(3):135-42.	Language
Clinical Practice Guidelines: Depression in Adolescents and Young Adults. Melbourne, Australia: NHMRC; 2015.	Focused on special groups
Rayner L, Price A, Hotopf M, et al. The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. <i>Eur J Cancer</i> 2011;47(5):702-12. doi:10.1016/j.ejca.2010.11.027.	Focused on special groups
World Health Organization. Pharmacological Interventions (Antidepressants) for 433 People with Dementia Who Have Associated Depression. Geneva, Switzerland: WHO; 2015. Available from: https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/dementia/q4/en/ . Accessed August 1, 2017.	Focused on special groups
Colquhoun DM, Bunker SJ, Clarke DM, et al. Screening, referral and treatment for depression in patients with coronary heart disease. <i>Med J Aust</i> 2013;198(9):483-4. doi:10.5694/mja13.10153.	Focused on special groups
Galician Health Technology Assessment Agency. Clinical	Outdated

Practice Guideline on the Management of Major Depression in Adults. Santiago de Compostela, Spain: Galician Health Technology Assessment Agency; 2008.	
National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression. The Treatment and Management of Depression in Adults. Leicester, UK: British Psychological Society; 2010.	Outdated
Lam RW, Parikh SV, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) consensus recommendations for functional outcomes in major depressive disorder. <i>Ann Clin Psychiatr</i> 2015;27(2):142-9.	Outdated
Agency for Healthcare Research and Quality. Detecting Depression in Older Adults with Dementia. Ann Arbor, MI: University of Michigan Health System; [s.d].	Outdated
Adult Depression in Primary Care. Bloomington, MN: ICSI; 2013.	Outdated
Galletly C, Castle D, Dark F, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016;50(5):410-72. doi:10.1177/0004867416641195.	Outdated
Karyotaki E, Smit Y, Cuijpers P, et al. The Long-term Efficacy of Psychotherapy, Alone or in Combination with Antidepressants, in the Treatment of Adult Major Depression. Good Clinical Practice (GCP). Brussels, Belgium: Belgian psychotherapy Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014. Available from: pression_Report_0.pdf . Accessed June 30, 2017.	Focused on psychotherapy
Goracci A, Forgione RN, De Giorgi R, Coluccia A, Cuomo S, Fagiolini A. Practical guidance for prescribing trazodone extended-release in major depression. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2016;17(3):433-41. doi: 10.1517/14656566.2016.1133587	Subject matter

Appendix 1. Systematic search strategies

Medline (PubMed website)

```
((("Guideline"[Publication Type] OR Guideline as Topic"[Mesh] OR 'Practice
Guideline"[Publication Type] OR 'Health Planes Guidelines'[Mesh]) OR 'Clinical
Protocols'[Mesh])) OR ('Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type]
OR ('Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR
('Consensus"[Mesh])) OR Standard of Care[Mesh] " Guideline" Publication Type] OR
'Guideline as Topic'[Mesh] OR 'Practice Guideline"[Publication Type] OR 'Health
Planes Guidelines'[Mesh]) OR 'Clinical Protocols'[Mesh])) OR ('Consensus
Development Conference, NIH" [Publication Type] OR ('Consensus Development
Conference, NIH" [Publication Type] OR ('Consensus"[Mesh])) OR Standard of
Care[Mesh])) AND ((Depressive Disorder [Mesh] AND Depressive Disorder, Major
[Mesh] OR Depressive Disorders OR disorder, Depressive OR Disorders, Depressive
OR Neurosis, Depressives OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR
Neuroses, Depressive OR Depressions, Endogenous OR Endogenous Depression OR
Endogenous Depressions OR Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR
Syndrome, Depressive OR Syndromes, Depressive OR depression, Neurotic OR
Depressions, Neurotic OR Neurotic depression OR Neurotic Depressions OR
Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar OR
Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions)))
```

Cochrane

```
# 1 MeSH descriptor: [Guideline] explode all trees
# 2 MeSH descriptor: [Consensus] explode all trees
# 3 MeSH descriptor: [Clinical Protocols] explode all trees
# 4 #1 OR #2 OR #3
# 5 MeSH descriptor: [Depression] explode all trees
# 6 #4 AND #5
```

Embase

```
((practice guideline/mj OR 'consensus development'/exp/mj OR 'clinical protocol'/mj
AND ('depression'/exp) AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR
2015:py OR 2016:py AND [embase]/lim)
```

Appendix 2. Reasons for excluding clinical practice guideline (CPG)

Reference of the excluded CPG	Reasons for exclusion
Institute for Clinical Systems Improvement. Adult Depression in Primary Care. Bloomington, MN: ICSI; 2016.	Duplicate
Austin M-P, Hight N, The Expert Working Group. Mental Health Care in the Perinatal Period: Australian Clinical Practice Guideline. Melbourne, Australia: Centre of Perinatal Excellence; 2017.	Duplicate
Grinspun, D, Bajnok I, Rey M. Delirium, Dementia, and Depression in Older Adults: Assessment and Care. Toronto, Canada: Registered Nurses' Association of Ontario; 2016.	Duplicate
National Guideline Clearinghouse. Delirium, Dementia, and Depression in Older Adults: Assessment and Care. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2016. Available from: https://www.guideline.gov . Accessed January 19, 2017.	Duplicate
National Institute for Health and Care Excellence. Depression in Adults: Recognition and Management. 2009. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence . Accessed June 30, 2017.	Duplicate
Boltz M (Ed.). Evidence-based Geriatric Nursing Protocols for Best Practice. New York, NY: Springer; 2012.	Duplicate
Depression. University of Michigan Health System. NGC:008672.	Duplicate
Álvarez Ariza M, Atienza Merino G, Ávila González MJ, et al. GPC sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Madrid, Spain: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.	Duplicate
National Guideline Clearinghouse. Depression (Singapore). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012. Available from https://www.guideline.gov/summaries/summary/39324 . Accessed October 19, 2016.	Duplicate
Austin M-P, Hight N, The Expert Working Group. Mental Health Care in the Perinatal Period: Australian Clinical Practice Guideline. Melbourne, Australia: Centre of Perinatal Excellence; 2017.	Duplicate

McDermott B, Baigent M, Chanen A, et al. Clinical Practice Guidelines: Depression in Adolescents and Young Adults. Melbourne, Australia: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.	Duplicate
Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Primary Care Diagnosis and Management of Adults with Depression. Detroit, MI: MQIC; 2018. Available from: http://mqic.org/guidelines.htm . Accessed October 19, 2016.	Duplicate
National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in Children and Young People: Identification and Management in Primary, Community and Secondary Care. Leicester, UK: British Psychological Society; 2005.	Duplicate
Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Primary Care Diagnosis and Management of Adults with Depression. Detroit, MI: MQIC; 2018. Available from: http://mqic.org/guidelines.htm . Accessed October 19, 2016.	Duplicate
Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. <i>Drugs</i> 2011;71(1):43-64. doi:10.2165/11587620-000000000-00000.	Duplicate
National Institute for Health and Care Excellence. Common Mental Health Disorders. Identification and Pathways to Care. London, UK: NICE; 2011.	Without pharmacological treatment
Grinspun, D, Bajnok I, Rey M. Delirium, Dementia, and Depression in Older Adults: Assessment and Care. Toronto, Canada: Registered Nurses' Association of Ontario; 2016.	Duplicate
Joffres M, Jaramillo A, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for depression in adults. <i>CMAJ</i> 2013;185(9):775-82. doi:10.1503/cmaj.130403.	Without pharmacological treatment
Boltz M (Ed.). Evidence-based Geriatric Nursing Protocols for Best Practice. New York, NY: Springer; 2012.	Duplicate
Patten SB. Updated CANMAT guidelines for treatment of major depressive disorder. <i>Can J Psychiatry</i> 2016; 61(9):504-5. doi:10.1177/0706743716660034.	Without pharmacological treatment
Rush AJ, Aaronson ST, Demyttenaere K. Difficult-to-treat depression: a clinical and research roadmap for when remission is elusive. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2019;53(2):109-18. doi:10.1177/0004867418808585.	Without pharmacological treatment
Frye MA. Clinical practice: bipolar disorder--a focus on depression. <i>N Engl J Med</i> 2011;364(1):51-9.	Focused on special groups

Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2015;49(12):1087-206. doi:10.1177/0004867415617657.	Duplicate
Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. <i>J Clin Oncol</i> 2014;32(15):1605-19. doi:10.1200/JCO.2013.52.4611.	Subject matter
American Medical Directors Association. Guideline Summary: Depression in the Long Term Care Setting. Columbia, MD: AMDA; 2011.	Subject matter
Joffres M, Jaramillo A, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for depression in adults. <i>CMAJ</i> 2013;185(9):775-82. doi:10.1503/cmaj.130403.	Subject matter
Li M, Kennedy EB, Byrne N, et al. The management of depression in patients with cancer: a clinical practice guide. <i>J Oncol Pract</i> 2016;12(8):747-56. doi:10.1200/JOP.2016.011072.	Subject matter
Ostacher MJ, Tandon R, Suppes T. Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with bipolar disorder: a novel, practical, patient-centered guide for clinicians. <i>J Clin Psychiatry</i> 2016;77(7):920-6. doi:10.4088/JCP.15cs09841. Available in: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611538719 .	Subject matter
Pfennig A, Bschor T, Falkai P, et al. The diagnosis and treatment of bipolar disorder: recommendations from the current S3 guideline. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 110(6):92-100. doi:10.3238/arztebl.2013.0092.	Subject matter
Rosenblat JD, McIntyre RS. Treatment recommendations for DSM-5-defined mixed features. <i>CNS Spectr</i> 2017;22(2):147-54. doi:10.1017/S1092852916000432.	Subject matter
Alexopoulos GS. Pharmacotherapy for late-life depression. <i>J Clin Psychiatry</i> 2011;72(1):e04. doi:10.4088/JCP.7085tx2cj.	Not a CPG
Andreescu C, Reynolds CF III. Late-life depression: evidencebased treatment and promising new directions for research and clinical practice. <i>Psychiatr Clin North Am</i> 2011;34(2):335-55. doi:10.1016/j.psc.2011.02.005.	Not a CPG
Arnow BA, Steidtmann D, Blasey C, et al. The relationship between the therapeutic alliance and treatment outcome in	Not a CPG

two distinct psychotherapies for chronic depression. <i>J Consult Clin Psychol</i> 2013; 81(4):627-38. doi:10.1037/a0031530.	
Ayub-Dargél A, Masson M, Henry C. The RANZCP guidelines: managing mood disorders in the real world. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016;50(12): 1198-9. doi:10.1177/0004867416676373.	Not a CPG
Bland P. Raising standards of care for patients with depression. <i>Practitioner</i> 2011;255(1740):21-5.	Not a CPG
Boffin N, Bossuyt N, Declercq T, et al. Incidence, patient characteristics and treatment initiated for GP-diagnosed depression in general practice: results of a 1-year nationwide surveillance study. <i>Fam Prac</i> 2012;29(6):678-87. doi:10.1093/fampra/cms024.	Not a CPG
Bohra HM, Novak M. Depression in patients with chronic kidney disease. <i>CANNT J</i> 2015;25(3):34-8.	Not a CPG
Busch FN, Sandberg LS. Combined treatment of depression. <i>Psychiatr Clin North Am</i> 2012;35(1):165-79. doi:10.1016/j.psc.2011.10.002.	Not a CPG
Cohen A. The QOF, NICE, and depression. <i>Br J Gen Pract</i> 2011;61(590):549. doi:10.3399/bjgp11X593785.	Not a CPG
Baumann S, Benson-Martin J, Cossie Q, et al. SASOP treatment guidelines for psychiatric disorders: eminence or evidence based? <i>S Afr J Psychiatr</i> 2019;20(2):a529. doi:10.4102/sajpsychiatry.v20i2.529.	Not a CPG
Cosgrove L, Shaughnessy AF, Wheeler EE, et al. The American Psychiatric Association's guideline for major depressive disorder: a commentary. <i>Psychother Psychosom</i> 2012;81(3):186-8. doi:10.1159/000335523.	Not a CPG
Cuijpers P. Effective therapies or effective mechanisms in treatment guidelines for depression? <i>Depress Anxiety</i> 2013;30(11):1055-7. doi:10.1002/da.22205.	Not a CPG
Cuijpers P. Combined pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of mild to moderate major depression? <i>JAMA Psychiatry</i> 2014;71(7):747-8. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.277.	Not a CPG
De Coteau PA, Byrne CD, Russell, V. The HSE/ICGP guidelines on the management of depression and anxiety disorders in primary care. <i>Ir Med J</i> 2012;105(7):251.	Not a CPG
Desseilles M, Witte J, Chang TE, et al. Assessing the adequacy of past antidepressant trials: a clinician's guide to	Not a CPG

the antidepressant treatment response questionnaire. <i>J Clin Psychiatry</i> 2011;72(8):1152-4. doi:10.4088/JCP.11ac07225.	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Diagnosing, Screening, and Monitoring Depression in the Elderly: A Review of Guidelines. Ottawa, ON: CADTH; 2015.	Not a CPG
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Antidepressants in Elderly Patients with Major and Minor Depression: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Ottawa, ON: CADTH; 2015.	Not a CPG
Gensichen J, Harter M, Klesse C, et al. Germany's national clinical practice guideline (S3) for unipolar depression—What is important for family practice? <i>ZFA</i> 2011;87(5):223-30. doi:10.3238/zfa.2011.0223.	Not a CPG
Geoffroy PA, Bellivier F. The RANZCP mood disorders guidelines: an easy step-by-step toolbox for daily practice. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016;50(10):1014-5. doi:10.1177/0004867416667829.	Not a CPG
Gitlin M. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical guidelines for mood disorders: kudos and quarrels. <i>Aust NZ Psychiatry</i> 2016;50(10):937-8. doi:10.1177/0004867416668038	Not a CPG
Grobler, G. An overview of depression treatment guidelines. Abstracts 2nd African College of Neuropsychopharmacology Congress 30-31 July 2016 Stellenbosch, Western Cape, South Africa. <i>Acta Neuropsychiatr</i> 2016;28(s3):1-15. doi:10.1017/neu.2016.37.	Not a CPG
Heilmann KE, Wagner M, Riedel-Heller S, et al. Treating late life depression with antidepressants: a summary of recommendations in international guidelines. <i>Fortschr Neurol Psychiatr</i> 2015;83(7):381-91. doi:10.1055/s-0035-1553315.	Not a CPG
Horgan D, Dodd S. Combination antidepressants—use by GPs and psychiatrists. <i>Aust Fam Physician</i> 2011;40(6):397-400.	Not a CPG
Kasper S. Editorial. <i>World J Biol Psychiatry</i> 2013;14(5):333. doi:10.3109/15622975.2013.819703.	Not a CPG
Kendall T, Pilling S, Glover N, et al. Guidelines in mental health - national and international perspectives. <i>Int Rev Psychiatry</i> 2011;23(4):314-7. doi:10.3109/09540261.2011.607431.	Not a CPG

Kongsuk T. Clinical practice guideline major depressive disorder for general practitioners. <i>Value Health</i> 2013;16(7): A695. doi:10.1016/j.jval.2013.08.2091.	Not a CPG
Kurian BT, Grannemann B, Trivedi MH. Feasible evidencebased strategies to manage depression in primary care. <i>Curr Psychiatr Rep</i> 2012;14(4):370-5. doi:10.1007/s11920-0120290-y.	Not a CPG
Laux G. Update treatment of depression—S3 Guideline, internet- based psychotherapy, antidepressants and driving ability. <i>Nervenheilkunde</i> 2016;35(10):691-6. doi:10.1055/s-0037- 1616433.	Not a CPG
Leadholm AKK, Rothschild AJ, Nolen WA et al. The treatment of psychotic depression: is there consensus among guidelines and psychiatrists? <i>J Affect Disord</i> 145(2): 214-20. doi:10.1016/j.jad.2012.07.036.	Not a CPG
Malhi G, Oakley-Browne M, Hay P. Clinical practice guidelines project (CPG project) overview. <i>Aust NZ JPsychiatr</i> 2015;49(Supp 1):30. doi:10.1177/0004867415578344.	Not a CPG
Manning JS, Jackson WC. Providing guideline-concordant assessment and monitoring for major depression in primary care. <i>J Clin Psychiatry</i> 2015;76(1):e3. doi:10.4088/JCP.13013tx7c.	Not a CPG
Mathys M, Mitchell BG. Targeting treatment-resistant depression. <i>JPharm Pract</i> 2011;24(6):520-33. doi:10.1177/0897190011426972.	Not a CPG
Morris DW, Trivedi MH. Measurement-based care for unipolar depression. <i>Curr Psychiatry Rep</i> 2011;13(6):446-58. doi:10.1007/s11920-011-0237-8.	Not a CPG
Nelson JC. Foreword. <i>CNSDrugs</i> 2013;27:3-4. doi:10.1007/s40263-012-0027-9.	Not a CPG
Nutt DJ. Highlights of the international consensus statement on major depressive disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> 2011;72(6):e21. doi:10.4088/JCP.9058tx2c.	Not a CPG
Ogasawara K, Ozaki N. Review of the new treatment guideline for major depressive disorder by the Japanese Society of Mood Disorders. <i>Brain Nerve</i> 2012;64(10):1159-65. In Japanese.	Not a CPG
Oldham J. Fine-tuning our treatment strategies. <i>J Psychiatr Pract</i> 2011;17(3):157.	Not a CPG

doi:10.1097/01.pra.0000398408.13750.8d.	
Pai N. Are the Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders meeting the needs of clinicians? <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016;50(10):1015-6. doi:10.1177/0004867416667828.	Not a CPG
Patkar AA, Pae C-U. Atypical antipsychotic augmentation strategies in the context of guideline-based care for the treatment of major depressive disorder. <i>CNS Drugs</i> 2013;27(Suppl 1):S29-S37. doi:10.1007/s40263-012-0031-0.	Not a CPG
Rawlins M. Ten years of NICE mental health guidelines. <i>Int Rev Psychiatry</i> 2011;23(4):311-3. doi:10.3109/09540261.2011.606804.	Not a CPG
Reisdorf S. Revision of the national health care guidelines on unipolar depression. <i>MedMonatss Pharm</i> 2016;39(4):171-2.	Not a CPG
Roberge P, Fournier L, Brouillet H, et al. A provincial adaptation of clinical practice guidelines for depression in primary care: a case illustration of the ADAPTE method. <i>J Eval Clin Pract</i> 2015;21(6):1190-8. doi:10.1111/jep.12404.	Not a CPG
Schuklenk U, Vathorst SVD. Treatment-resistant major depressive disorder and assisted dying. <i>J Med Ethics</i> 2015;41(8), 577-83. doi:10.1136/medethics-2014-102458.	Not a CPG
Schulte-Korne G, Krick K. In reply. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2014;111(18):330. doi:10.3238/arztebl.2014.0330c.	Not a CPG
Tomba E, Fava GA. Treatment selection in depression: the role of clinical judgment. <i>Psychiatr Clin North Am</i> 2012;35(1):87-98. doi:10.1016/j.psc.2011.11.003.	Not a CPG
Treuer T, Liu C-Y, Salazar G, et al. Use of antidepressants in the treatment of depression in Asia: guidelines, clinical evidence, and experience revisited. <i>Asia Pac Psychiatry</i> 2013;5(4):219-30. doi:10.1111/appy.12090.	Not a CPG
Tundo A, Calabrese JR, Proietti L, et al. Short-term antidepressant treatment of bipolar depression: are ISBD recommendations useful in clinical practice? <i>J Affect Disord</i> 2015;171:155-60. doi:10.1016/j.jad.2014.09.019.	Not a CPG
Van Avendonk M, van Weel-Baumgarten E, van der Weele G, et al. Summary of the Dutch College of General Practitioners' practice guideline "Depression". <i>Ned Tijdschr Geneesk</i> 2012;156(38):A5101.	Not a CPG
Vinberg M, Levinsen MF, Kessing LV. Treatment-resistant	Not a CPG

depression is treatable. <i>Ugeskr Laeger</i> 2011;173(9):651-4.	
Wang HR, Bahk WM, Park YM, et al. Korean medication algorithm for depressive disorder: comparisons with other treatment guidelines. <i>Psychiatry Investig</i> 2014;11(1):1-11. doi:10.4306/pi.2014.11.1.1.	Not a CPG
Won E, Park SC, Han KM, et al. Evidence-based, pharmacological treatment guideline for depression in Korea, revised edition. <i>J Korean Med Sci</i> 2014;29(4):468-84. doi:10.3346/jkms.2014.29.4.468.	Not a CPG
Xiang YT, Hu C, Wang G, et al. Prescribing patterns of antidepressants, antipsychotics and mood stabilizers in bipolar patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. <i>Hum Psychopharmacol</i> 2012;27(6):626-31. doi:10.1002/hup.2262.	Not a CPG
Yang J, Han C, Yoon HK, et al. Experiences and barriers to implementation of clinical practice guideline for depression in Korea. <i>BMC Psychiatry</i> 2013;13:150. doi:10.1186/1471244X-13 - 150.	Not a CPG
Zimmerman M. Symptom severity and guideline-based treatment recommendations for depressed patients: implications of DSM-5's potential recommendation of the PHQ-9 as the measure of choice for depression severity. <i>Psychother Psychosom</i> 2012;81(6):329-32. doi:10.1159/000342262.	Not a CPG
Zimmerman M, Martinez JH, Friedman M, et al. How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? <i>J Clin Psychiatry</i> 2012;73(10):1287-91. doi:10.4088/JCP.12m07775.	Not a CPG
Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. <i>Med J Aust</i> 2018;208(4):175-80. doi:10.5694/mja17.00659.	Not a CPG
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Depression in Adults on Traditional Korean Medicine; 2016.	Not found
S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs Leitlinie Unipolare Depression; 2015. In German.	Language
Depression. Adapted Evidence-based Guideline. Ucraina; 2014 - ^enpecia. AganTOBaHaKaHnHaHacTaHOBa. In Ukrainian.	Language

[Depressive Disorder, Depressie (M44)]; 2012. In Dutch.	Language
Herrmann M, Gensichen J. Guidelines in general practice: the example depression. <i>Psychiatrie</i> 2015;66:119-24.	Language
Kuroki T, Tanaka T. [Threshold of application of antidepressant drugs for treatment of depressive disorder]. <i>Seishin Shinkeigaku Zasshi</i> 2015;117(4):269-76. In Japanese.	Language
Semba J. [Proper use of novel antidepressants in psychiatric clinical practice]. <i>Seishin Shinkeigaku Zasshi</i> . 2014;116(2):138-143. In Japanese.	Language
Yamada K. [Evidence of treatment for depressive episodes of bipolar disorder]. <i>Seishin Shinkeigaku Zasshi</i> 2011;113(9):873-9. In Japanese.	Language
Siu AL, US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. <i>JAMA</i> 2016;315(4):380-7. doi:10.1001/jama.2015.18392.	Language
Thase ME. Recommendations for screening for depression in adults. <i>JAMA</i> 2016;315(4):349-50. doi:10.1001/jama.2015.18406.	Language
Patejuk-Mazurek I. Selected antidepressants and anxiolytics: practical guidelines and case studies. <i>Psychiatria</i> 2017;14(3):135-42.	Language
Clinical Practice Guidelines: Depression in Adolescents and Young Adults. Melbourne, Australia: NHMCR; 2015.	Focused on special groups
Rayner L, Price A, Hotopf M, et al. The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. <i>Eur J Cancer</i> 2011;47(5):702-12. doi:10.1016/j.ejca.2010.11.027.	Focused on special groups
World Health Organization. Pharmacological Interventions (Antidepressants) for 433 People with Dementia Who Have Associated Depression. Geneva, Switzerland: WHO; 2015. Available from: https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/dementia/q4/en/ . Accessed August 1, 2017.	Focused on special groups
Colquhoun DM, Bunker SJ, Clarke DM, et al. Screening, referral and treatment for depression in patients with coronary heart disease. <i>Med J Aust</i> 2013;198(9):483-4. doi:10.5694/mja13.10153.	Focused on special groups
Galician Health Technology Assessment Agency. Clinical	Outdated

Practice Guideline on the Management of Major Depression in Adults. Santiago de Compostela, Spain: Galician Health Technology Assessment Agency; 2008.	
National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression. The Treatment and Management of Depression in Adults. Leicester, UK: British Psychological Society; 2010.	Outdated
Lam RW, Parikh SV, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) consensus recommendations for functional outcomes in major depressive disorder. <i>Ann Clin Psychiatr</i> 2015;27(2):142-9.	Outdated
Agency for Healthcare Research and Quality. Detecting Depression in Older Adults with Dementia. Ann Arbor, MI: University of Michigan Health System; [s.d].	Outdated
Adult Depression in Primary Care. Bloomington, MN: ICSI; 2013.	Outdated
Galletly C, Castle D, Dark F, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016;50(5):410-72. doi:10.1177/0004867416641195.	Outdated
Karyotaki E, Smit Y, Cuijpers P, et al. The Long-term Efficacy of Psychotherapy, Alone or in Combination with Antidepressants, in the Treatment of Adult Major Depression. Good Clinical Practice (GCP). Brussels, Belgium: Belgian psychotherapy Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014. Available from: pression_Report_0.pdf . Accessed June 30, 2017.	Focused on psychotherapy
Goracci A, Forgione RN, De Giorgi R, Coluccia A, Cuomo S, Fagiolini A. Practical guidance for prescribing trazodone extended-release in major depression. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2016;17(3):433-41. doi: 10.1517/14656566.2016.1133587	Subject matter

Appendix 1. Systematic search strategies

Medline (PubMed website)

```
((("Guideline"[Publication Type] OR Guideline as Topic"[Mesh] OR 'Practice
Guideline"[Publication Type] OR 'Health Planes Guidelines'[Mesh]) OR 'Clinical
Protocols'[Mesh])) OR ('Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type]
OR ('Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR
('Consensus"[Mesh])) OR Standard of Care[Mesh] " Guideline" Publication Type] OR
'Guideline as Topic'[Mesh] OR 'Practice Guideline"[Publication Type] OR 'Health
Planes Guidelines'[Mesh]) OR 'Clinical Protocols'[Mesh])) OR ('Consensus
Development Conference, NIH" [Publication Type] OR ('Consensus Development
Conference, NIH" [Publication Type] OR ('Consensus"[Mesh])) OR Standard of
Care[Mesh])) AND ((Depressive Disorder [Mesh] AND Depressive Disorder, Major
[Mesh] OR Depressive Disorders OR disorder, Depressive OR Disorders, Depressive
OR Neurosis, Depressives OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR
Neuroses, Depressive OR Depressions, Endogenous OR Endogenous Depression OR
Endogenous Depressions OR Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR
Syndrome, Depressive OR Syndromes, Depressive OR depression, Neurotic OR
Depressions, Neurotic OR Neurotic depression OR Neurotic Depressions OR
Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar OR
Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions)))
```

Cochrane

```
# 1 MeSH descriptor: [Guideline] explode all trees
# 2 MeSH descriptor: [Consensus] explode all trees
# 3 MeSH descriptor: [Clinical Protocols] explode all trees
# 4 #1 OR #2 OR #3
# 5 MeSH descriptor: [Depression] explode all trees
# 6 #4 AND #5
```

Embase

```
((practice guideline/mj OR 'consensus development'/exp/mj OR 'clinical protocol'/mj
AND ('depression'/exp) AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR
2015:py OR 2016:py AND [embase]/lim)
```

Appendix 2. Reasons for excluding clinical practice guideline (CPG)

Reference of the excluded CPG	Reasons for exclusion
Institute for Clinical Systems Improvement. Adult Depression in Primary Care. Bloomington, MN: ICSI; 2016.	Duplicate
Austin M-P, Hight N, The Expert Working Group. Mental Health Care in the Perinatal Period: Australian Clinical Practice Guideline. Melbourne, Australia: Centre of Perinatal Excellence; 2017.	Duplicate
Grinspun, D, Bajnok I, Rey M. Delirium, Dementia, and Depression in Older Adults: Assessment and Care. Toronto, Canada: Registered Nurses' Association of Ontario; 2016.	Duplicate
National Guideline Clearinghouse. Delirium, Dementia, and Depression in Older Adults: Assessment and Care. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2016. Available from: https://www.guideline.gov . Accessed January 19, 2017.	Duplicate
National Institute for Health and Care Excellence. Depression in Adults: Recognition and Management. 2009. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence . Accessed June 30, 2017.	Duplicate
Boltz M (Ed.). Evidence-based Geriatric Nursing Protocols for Best Practice. New York, NY: Springer; 2012.	Duplicate
Depression. University of Michigan Health System. NGC:008672.	Duplicate
Álvarez Ariza M, Atienza Merino G, Ávila González MJ, et al. GPC sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Madrid, Spain: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.	Duplicate
National Guideline Clearinghouse. Depression (Singapore). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012. Available from https://www.guideline.gov/summaries/summary/39324 . Accessed October 19, 2016.	Duplicate
Austin M-P, Hight N, The Expert Working Group. Mental Health Care in the Perinatal Period: Australian Clinical Practice Guideline. Melbourne, Australia: Centre of Perinatal Excellence; 2017.	Duplicate

McDermott B, Baigent M, Chanen A, et al. Clinical Practice Guidelines: Depression in Adolescents and Young Adults. Melbourne, Australia: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.	Duplicate
Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Primary Care Diagnosis and Management of Adults with Depression. Detroit, MI: MQIC; 2018. Available from: http://mqic.org/guidelines.htm . Accessed October 19, 2016.	Duplicate
National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in Children and Young People: Identification and Management in Primary, Community and Secondary Care. Leicester, UK: British Psychological Society; 2005.	Duplicate
Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Primary Care Diagnosis and Management of Adults with Depression. Detroit, MI: MQIC; 2018. Available from: http://mqic.org/guidelines.htm . Accessed October 19, 2016.	Duplicate
Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. <i>Drugs</i> 2011;71(1):43-64. doi:10.2165/11587620-000000000-00000.	Duplicate
National Institute for Health and Care Excellence. Common Mental Health Disorders. Identification and Pathways to Care. London, UK: NICE; 2011.	Without pharmacological treatment
Grinspun, D, Bajnok I, Rey M. Delirium, Dementia, and Depression in Older Adults: Assessment and Care. Toronto, Canada: Registered Nurses' Association of Ontario; 2016.	Duplicate
Joffres M, Jaramillo A, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for depression in adults. <i>CMAJ</i> 2013;185(9):775-82. doi:10.1503/cmaj.130403.	Without pharmacological treatment
Boltz M (Ed.). Evidence-based Geriatric Nursing Protocols for Best Practice. New York, NY: Springer; 2012.	Duplicate
Patten SB. Updated CANMAT guidelines for treatment of major depressive disorder. <i>Can J Psychiatry</i> 2016; 61(9):504-5. doi:10.1177/0706743716660034.	Without pharmacological treatment
Rush AJ, Aaronson ST, Demyttenaere K. Difficult-to-treat depression: a clinical and research roadmap for when remission is elusive. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2019;53(2):109-18. doi:10.1177/0004867418808585.	Without pharmacological treatment
Frye MA. Clinical practice: bipolar disorder--a focus on depression. <i>N Engl J Med</i> 2011;364(1):51-9.	Focused on special groups

Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2015;49(12):1087-206. doi:10.1177/0004867415617657.	Duplicate
Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. <i>J Clin Oncol</i> 2014;32(15):1605-19. doi:10.1200/JCO.2013.52.4611.	Subject matter
American Medical Directors Association. Guideline Summary: Depression in the Long Term Care Setting. Columbia, MD: AMDA; 2011.	Subject matter
Joffres M, Jaramillo A, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for depression in adults. <i>CMAJ</i> 2013;185(9):775-82. doi:10.1503/cmaj.130403.	Subject matter
Li M, Kennedy EB, Byrne N, et al. The management of depression in patients with cancer: a clinical practice guide. <i>J OncolPract</i> 2016;12(8):747-56. doi:10.1200/JOP.2016.011072.	Subject matter
Ostacher MJ, Tandon R, Suppes T. Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with bipolar disorder: a novel, practical, patient-centered guide for clinicians. <i>J Clin Psychiatry</i> 2016;77(7):920-6. doi:10.4088/JCP.15cs09841. Available in: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611538719 .	Subject matter
Pfennig A, Bschor T, Falkai P, et al. The diagnosis and treatment of bipolar disorder: recommendations from the current S3 guideline. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 110(6):92-100. doi:10.3238/arztebl.2013.0092.	Subject matter
Rosenblat JD, McIntyre RS. Treatment recommendations for DSM-5-defined mixed features. <i>CNS Spectr</i> 2017;22(2):147-54. doi:10.1017/S1092852916000432.	Subject matter
Alexopoulos GS. Pharmacotherapy for late-life depression. <i>J Clin Psychiatry</i> 2011;72(1):e04. doi:10.4088/JCP.7085tx2cj.	Not a CPG
Andreescu C, Reynolds CF III. Late-life depression: evidencebased treatment and promising new directions for research and clinical practice. <i>Psychiatr Clin North Am</i> 2011;34(2):335-55. doi:10.1016/j.psc.2011.02.005.	Not a CPG
Arnow BA, Steidtmann D, Blasey C, et al. The relationship between the therapeutic alliance and treatment outcome in	Not a CPG

two distinct psychotherapies for chronic depression. <i>J Consult Clin Psychol</i> 2013; 81(4):627-38. doi:10.1037/a0031530.	
Ayub-Dargél A, Masson M, Henry C. The RANZCP guidelines: managing mood disorders in the real world. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016;50(12): 1198-9. doi:10.1177/0004867416676373.	Not a CPG
Bland P. Raising standards of care for patients with depression. <i>Practitioner</i> 2011;255(1740):21-5.	Not a CPG
Boffin N, Bossuyt N, Declercq T, et al. Incidence, patient characteristics and treatment initiated for GP-diagnosed depression in general practice: results of a 1-year nationwide surveillance study. <i>Fam Prac</i> 2012;29(6):678-87. doi:10.1093/fampra/cms024.	Not a CPG
Bohra HM, Novak M. Depression in patients with chronic kidney disease. <i>CANNT J</i> 2015;25(3):34-8.	Not a CPG
Busch FN, Sandberg LS. Combined treatment of depression. <i>Psychiatr Clin North Am</i> 2012;35(1):165-79. doi:10.1016/j.psc.2011.10.002.	Not a CPG
Cohen A. The QOF, NICE, and depression. <i>Br J Gen Pract</i> 2011;61(590):549. doi:10.3399/bjgp11X593785.	Not a CPG
Baumann S, Benson-Martin J, Cossie Q, et al. SASOP treatment guidelines for psychiatric disorders: eminence or evidence based? <i>S Afr J Psychiatr</i> 2019;20(2):a529. doi:10.4102/sajpsy psychiatry.v20i2.529.	Not a CPG
Cosgrove L, Shaughnessy AF, Wheeler EE, et al. The American Psychiatric Association's guideline for major depressive disorder: a commentary. <i>Psychother Psychosom</i> 2012;81(3):186-8. doi:10.1159/000335523.	Not a CPG
Cuijpers P. Effective therapies or effective mechanisms in treatment guidelines for depression? <i>Depress Anxiety</i> 2013;30(11):1055-7. doi:10.1002/da.22205.	Not a CPG
Cuijpers P. Combined pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of mild to moderate major depression? <i>JAMA Psychiatry</i> 2014;71(7):747-8. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.277.	Not a CPG
De Coteau PA, Byrne CD, Russell, V. The HSE/ICGP guidelines on the management of depression and anxiety disorders in primary care. <i>Ir Med J</i> 2012;105(7):251.	Not a CPG
Desseilles M, Witte J, Chang TE, et al. Assessing the adequacy of past antidepressant trials: a clinician's guide to	Not a CPG

the antidepressant treatment response questionnaire. <i>J Clin Psychiatry</i> 2011;72(8):1152-4. doi:10.4088/JCP.11ac07225.	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Diagnosing, Screening, and Monitoring Depression in the Elderly: A Review of Guidelines. Ottawa, ON: CADTH; 2015.	Not a CPG
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Antidepressants in Elderly Patients with Major and Minor Depression: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Ottawa, ON: CADTH; 2015.	Not a CPG
Gensichen J, Harter M, Klesse C, et al. Germany's national clinical practice guideline (S3) for unipolar depression—What is important for family practice? <i>ZFA</i> 2011;87(5):223-30. doi:10.3238/zfa.2011.0223.	Not a CPG
Geoffroy PA, Bellivier F. The RANZCP mood disorders guidelines: an easy step-by-step toolbox for daily practice. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016;50(10):1014-5. doi:10.1177/0004867416667829.	Not a CPG
Gitlin M. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical guidelines for mood disorders: kudos and quarrels. <i>Aust NZ Psychiatry</i> 2016;50(10):937-8. doi:10.1177/0004867416668038	Not a CPG
Grobler, G. An overview of depression treatment guidelines. Abstracts 2nd African College of Neuropsychopharmacology Congress 30-31 July 2016 Stellenbosch, Western Cape, South Africa. <i>Acta Neuropsychiatr</i> 2016;28(s3):1-15. doi:10.1017/neu.2016.37.	Not a CPG
Heilmann KE, Wagner M, Riedel-Heller S, et al. Treating late life depression with antidepressants: a summary of recommendations in international guidelines. <i>Fortschr Neurol Psychiatr</i> 2015;83(7):381-91. doi:10.1055/s-0035-1553315.	Not a CPG
Horgan D, Dodd S. Combination antidepressants—use by GPs and psychiatrists. <i>Aust Fam Physician</i> 2011;40(6):397-400.	Not a CPG
Kasper S. Editorial. <i>World J Biol Psychiatry</i> 2013;14(5):333. doi:10.3109/15622975.2013.819703.	Not a CPG
Kendall T, Pilling S, Glover N, et al. Guidelines in mental health - national and international perspectives. <i>Int Rev Psychiatry</i> 2011;23(4):314-7. doi:10.3109/09540261.2011.607431.	Not a CPG

Kongsuk T. Clinical practice guideline major depressive disorder for general practitioners. <i>Value Health</i> 2013;16(7): A695. doi:10.1016/j.jval.2013.08.2091.	Not a CPG
Kurian BT, Grannemann B, Trivedi MH. Feasible evidencebased strategies to manage depression in primary care. <i>Curr Psychiatr Rep</i> 2012;14(4):370-5. doi:10.1007/s11920-0120290-y.	Not a CPG
Laux G. Update treatment of depression—S3 Guideline, internet- based psychotherapy, antidepressants and driving ability. <i>Nervenheilkunde</i> 2016;35(10):691-6. doi:10.1055/s-0037- 1616433.	Not a CPG
Leadholm AKK, Rothschild AJ, Nolen WA et al. The treatment of psychotic depression: is there consensus among guidelines and psychiatrists? <i>J Affect Disord</i> 145(2): 214-20. doi:10.1016/j.jad.2012.07.036.	Not a CPG
Malhi G, Oakley-Browne M, Hay P. Clinical practice guidelines project (CPG project) overview. <i>Aust NZ JPsychiatr</i> 2015;49(Supp 1):30. doi:10.1177/0004867415578344.	Not a CPG
Manning JS, Jackson WC. Providing guideline-concordant assessment and monitoring for major depression in primary care. <i>J Clin Psychiatry</i> 2015;76(1):e3. doi:10.4088/JCP.13013tx7c.	Not a CPG
Mathys M, Mitchell BG. Targeting treatment-resistant depression. <i>JPharm Pract</i> 2011;24(6):520-33. doi:10.1177/0897190011426972.	Not a CPG
Morris DW, Trivedi MH. Measurement-based care for unipolar depression. <i>Curr Psychiatry Rep</i> 2011;13(6):446-58. doi:10.1007/s11920-011-0237-8.	Not a CPG
Nelson JC. Foreword. <i>CNSDrugs</i> 2013;27:3-4. doi:10.1007/s40263-012-0027-9.	Not a CPG
Nutt DJ. Highlights of the international consensus statement on major depressive disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> 2011;72(6):e21. doi:10.4088/JCP.9058tx2c.	Not a CPG
Ogasawara K, Ozaki N. Review of the new treatment guideline for major depressive disorder by the Japanese Society of Mood Disorders. <i>Brain Nerve</i> 2012;64(10):1159-65. In Japanese.	Not a CPG
Oldham J. Fine-tuning our treatment strategies. <i>J Psychiatr Pract</i> 2011;17(3):157.	Not a CPG

doi:10.1097/01.pra.0000398408.13750.8d.	
Pai N. Are the Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders meeting the needs of clinicians? <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016;50(10):1015-6. doi:10.1177/0004867416667828.	Not a CPG
Patkar AA, Pae C-U. Atypical antipsychotic augmentation strategies in the context of guideline-based care for the treatment of major depressive disorder. <i>CNS Drugs</i> 2013;27(Suppl 1):S29-S37. doi:10.1007/s40263-012-0031-0.	Not a CPG
Rawlins M. Ten years of NICE mental health guidelines. <i>Int Rev Psychiatry</i> 2011;23(4):311-3. doi:10.3109/09540261.2011.606804.	Not a CPG
Reisdorf S. Revision of the national health care guidelines on unipolar depression. <i>MedMonatss Pharm</i> 2016;39(4):171-2.	Not a CPG
Roberge P, Fournier L, Brouillet H, et al. A provincial adaptation of clinical practice guidelines for depression in primary care: a case illustration of the ADAPTE method. <i>J Eval Clin Pract</i> 2015;21(6):1190-8. doi:10.1111/jep.12404.	Not a CPG
Schuklenk U, Vathorst SVD. Treatment-resistant major depressive disorder and assisted dying. <i>J Med Ethics</i> 2015;41(8), 577-83. doi:10.1136/medethics-2014-102458.	Not a CPG
Schulte-Korne G, Krick K. In reply. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2014;111(18):330. doi:10.3238/arztebl.2014.0330c.	Not a CPG
Tomba E, Fava GA. Treatment selection in depression: the role of clinical judgment. <i>Psychiatr Clin North Am</i> 2012;35(1):87-98. doi:10.1016/j.psc.2011.11.003.	Not a CPG
Treuer T, Liu C-Y, Salazar G, et al. Use of antidepressants in the treatment of depression in Asia: guidelines, clinical evidence, and experience revisited. <i>Asia Pac Psychiatry</i> 2013;5(4):219-30. doi:10.1111/appy.12090.	Not a CPG
Tundo A, Calabrese JR, Proietti L, et al. Short-term antidepressant treatment of bipolar depression: are ISBD recommendations useful in clinical practice? <i>J Affect Disord</i> 2015;171:155-60. doi:10.1016/j.jad.2014.09.019.	Not a CPG
Van Avendonk M, van Weel-Baumgarten E, van der Weele G, et al. Summary of the Dutch College of General Practitioners' practice guideline "Depression". <i>Ned Tijdschr Geneesk</i> 2012;156(38):A5101.	Not a CPG
Vinberg M, Levinsen MF, Kessing LV. Treatment-resistant	Not a CPG

depression is treatable. <i>Ugeskr Laeger</i> 2011;173(9):651-4.	
Wang HR, Bahk WM, Park YM, et al. Korean medication algorithm for depressive disorder: comparisons with other treatment guidelines. <i>Psychiatry Investig</i> 2014;11(1):1-11. doi:10.4306/pi.2014.11.1.1.	Not a CPG
Won E, Park SC, Han KM, et al. Evidence-based, pharmacological treatment guideline for depression in Korea, revised edition. <i>J Korean Med Sci</i> 2014;29(4):468-84. doi:10.3346/jkms.2014.29.4.468.	Not a CPG
Xiang YT, Hu C, Wang G, et al. Prescribing patterns of antidepressants, antipsychotics and mood stabilizers in bipolar patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. <i>Hum Psychopharmacol</i> 2012;27(6):626-31. doi:10.1002/hup.2262.	Not a CPG
Yang J, Han C, Yoon HK, et al. Experiences and barriers to implementation of clinical practice guideline for depression in Korea. <i>BMC Psychiatry</i> 2013;13:150. doi:10.1186/1471244X-13 - 150.	Not a CPG
Zimmerman M. Symptom severity and guideline-based treatment recommendations for depressed patients: implications of DSM-5's potential recommendation of the PHQ-9 as the measure of choice for depression severity. <i>Psychother Psychosom</i> 2012;81(6):329-32. doi:10.1159/000342262.	Not a CPG
Zimmerman M, Martinez JH, Friedman M, et al. How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? <i>J Clin Psychiatry</i> 2012;73(10):1287-91. doi:10.4088/JCP.12m07775.	Not a CPG
Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. <i>Med J Aust</i> 2018;208(4):175-80. doi:10.5694/mja17.00659.	Not a CPG
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Depression in Adults on Traditional Korean Medicine; 2016.	Not found
S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs Leitlinie Unipolare Depression; 2015. In German.	Language
Depression. Adapted Evidence-based Guideline. Ucraina; 2014 - ^enpecia. AganTOBaHaKaHnHaHacTaHOBa. In Ukrainian.	Language

[Depressive Disorder, Depressie (M44)]; 2012. In Dutch.	Language
Herrmann M, Gensichen J. Guidelines in general practice: the example depression. <i>Psychiatrie</i> 2015;66:119-24.	Language
Kuroki T, Tanaka T. [Threshold of application of antidepressant drugs for treatment of depressive disorder]. <i>Seishin Shinkeigaku Zasshi</i> 2015;117(4):269-76. In Japanese.	Language
Semba J. [Proper use of novel antidepressants in psychiatric clinical practice]. <i>Seishin Shinkeigaku Zasshi</i> . 2014;116(2):138-143. In Japanese.	Language
Yamada K. [Evidence of treatment for depressive episodes of bipolar disorder]. <i>Seishin Shinkeigaku Zasshi</i> 2011;113(9):873-9. In Japanese.	Language
Siu AL, US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. <i>JAMA</i> 2016;315(4):380-7. doi:10.1001/jama.2015.18392.	Language
Thase ME. Recommendations for screening for depression in adults. <i>JAMA</i> 2016;315(4):349-50. doi:10.1001/jama.2015.18406.	Language
Patejuk-Mazurek I. Selected antidepressants and anxiolytics: practical guidelines and case studies. <i>Psychiatria</i> 2017;14(3):135-42.	Language
Clinical Practice Guidelines: Depression in Adolescents and Young Adults. Melbourne, Australia: NHMCR; 2015.	Focused on special groups
Rayner L, Price A, Hotopf M, et al. The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. <i>Eur J Cancer</i> 2011;47(5):702-12. doi:10.1016/j.ejca.2010.11.027.	Focused on special groups
World Health Organization. Pharmacological Interventions (Antidepressants) for 433 People with Dementia Who Have Associated Depression. Geneva, Switzerland: WHO; 2015. Available from: https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/dementia/q4/en/ . Accessed August 1, 2017.	Focused on special groups
Colquhoun DM, Bunker SJ, Clarke DM, et al. Screening, referral and treatment for depression in patients with coronary heart disease. <i>Med J Aust</i> 2013;198(9):483-4. doi:10.5694/mja13.10153.	Focused on special groups
Galician Health Technology Assessment Agency. Clinical	Outdated

Practice Guideline on the Management of Major Depression in Adults. Santiago de Compostela, Spain: Galician Health Technology Assessment Agency; 2008.	
National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression. The Treatment and Management of Depression in Adults. Leicester, UK: British Psychological Society; 2010.	Outdated
Lam RW, Parikh SV, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) consensus recommendations for functional outcomes in major depressive disorder. <i>Ann Clin Psychiatr</i> 2015;27(2):142-9.	Outdated
Agency for Healthcare Research and Quality. Detecting Depression in Older Adults with Dementia. Ann Arbor, MI: University of Michigan Health System; [s.d].	Outdated
Adult Depression in Primary Care. Bloomington, MN: ICSI; 2013.	Outdated
Galletly C, Castle D, Dark F, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016;50(5):410-72. doi:10.1177/0004867416641195.	Outdated
Karyotaki E, Smit Y, Cuijpers P, et al. The Long-term Efficacy of Psychotherapy, Alone or in Combination with Antidepressants, in the Treatment of Adult Major Depression. Good Clinical Practice (GCP). Brussels, Belgium: Belgian psychotherapy Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014. Available from: pression_Report_0.pdf . Accessed June 30, 2017.	Focused on psychotherapy
Goracci A, Forgione RN, De Giorgi R, Coluccia A, Cuomo S, Fagiolini A. Practical guidance for prescribing trazodone extended-release in major depression. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2016;17(3):433-41. doi: 10.1517/14656566.2016.1133587	Subject matter

APÊNDICE B - Artigo publicado

Gabriel, F.C. *et al.* (2022) Recommendations for the pharmacological treatment of treatment-resistant depression: A systematic review protocol. PLoS OnE 17(4): e0267323.

STUDY PROTOCOL

Recommendations for the pharmacological treatment of treatment-resistant depression: A systematic review protocol

Franciele Cordeiro Gabriel¹*, Airton Tetelbom Stein^{2,3}, Daniela Oliveira de Melo⁴, Géssica Caroline Henrique Fontes-Mota¹‡, Itamires Benício dos Santos⁵‡, Camila da Silva Rodrigues⁴‡, Mônica Cristiane Rodrigues⁵‡, Renério Fráguas⁶*, Ivan D. Florez^{7,8,9}*, Diogo Telles Correia¹⁰*, Eliane Ribeiro¹⁰

1 Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil, **2** Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, **3** Curso de Pós-graduação em Avaliação de Tecnologia em Saúde, Hospital Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, **4** Departamento de Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, São Paulo, Brasil, **5** Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil, **6** Laboratório de Neuro-imagem em Psiquiatria—LIM-21, Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Divisão de Psiquiatria e Psicologia, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil, **7** School of Rehabilitation Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, **8** Department of Pediatrics, University of Antioquia, Medellín, Colombia, **9** Pediatric Intensive Care Unit, Clínica Las Americas-AUNA, Medellín, Colombia, **10** Departamento de Psiquiatria e Psicologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

* These authors contributed equally to this work.

‡ GCHF-M, IBS, CSR and MCR also contributed equally to this work.

* francordegabriel@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Gabriel FC, Stein AT, de Melo DO, Fontes-Mota GCH, dos Santos IB, Rodrigues CdS, et al. (2022) Recommendations for the pharmacological treatment of treatment-resistant depression: A systematic review protocol. PLoS ONE 17(4): e0267323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267323>

Editor: Maria G. Grammatikopoulou, International Hellenic University: Diethnes Panepistemio tes Ellados, GREECE

Received: October 15, 2021

Accepted: April 6, 2022

Published: April 19, 2022

Copyright: © 2022 Gabriel et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: Initials of the authors who received each award: FCG Award Number: 141811/2020-0 The full name of each funder: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico URL of each funder website: <https://www.gov.br/cnpq/pt-br> Have or will the sponsors or funders play any role in the study design, data collection (when applicable) and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript? The funders had not and will not have a role in study design, data

Abstract

Introduction

Depression is a serious and widespread mental health disorder. Although effective treatment does exist, a significant proportion of patients with depression fail to respond to antidepressant treatment trials, a condition named treatment-resistant depression. Efficient approach should be given this condition in order to revert the burden caused by depression. Clinical practice guidelines (CPGs) are evidence-based health promotion instruments to improve diagnosis and treatment. CPGs recommendations for treatment-resistant depression must be trustworthy. The objective of the proposed study is to systematically identify, appraise the quality of CPGs for the treatment of depression and elaborate a synthesis of recommendations for treatment-resistant depression of CPGs considered to be of high quality and with high quality recommendations.

Methods and analysis

We will search the databases of organizations, such as PubMed, Embase, Cochrane Library, PsycInfo, and the Virtual Health Library, and organizations that develop CPGs. Three independent researchers will assess the quality of the CPGs and their recommendations using the AGREE II and AGREE-REX instruments, respectively. Given the

collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. Initials of the authors who received each award: FCG.

Competing interests: Ivan Florez is the current leader in the AGREE collaboration. All other authors declare that they have no conflicts of interest. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

identification of divergences and convergences as well as weak and strong points among high quality CPGs, our work may help developers, clinicians and eventually patients.

Ethics and dissemination

No ethical approval is required for a systematic review, as no patient data will be used. The research results will be disseminated in conferences and submitted to a peer reviewed journal.

Introduction

Depression is a serious medical illness that negatively affects behaviour. This condition causes feelings of sadness and/or loss of interest in everyday life activities. It is also a common condition, which affects more than 300 million people worldwide and is considered one of the most relevant public health problems in the 21st century [1]. Owing to its disabling nature, it can cause various professional, economic, social, and personal losses [2]. Patients with lower response to depression treatment have higher risk of severe outcomes including job loss, isolation, and suicide which may lead to an increased economic cost to society [3]. In addition, over the last years the number of depressed people has increased considerably, overloading health systems and generating a greater need for resource optimization [4].

There are several classes of antidepressants including serotonin reuptake inhibitors, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, noradrenergic and serotonergic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, and others, which are effective for medical treatment of depression [5]. Around only one third of patients will remit after a trial with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and only 25% to 27% will remit after a subsequent trial with another antidepressant [6]. Consequently, a significant number of patients—up to 40%—will be treatment-resistant (i.e., failed to remit to at least two antidepressant trials) [6].

Treatment-resistant depression is difficult to manage, and results are usually poor, especially when unstandardized approaches are used [7–10]. In this respect, clinical practice guidelines (CPGs) are an essential tool for guiding clinical decisions. CPGs are supported by the best available evidence gathered through rigorous systematic reviews. In addition, CPGs consider additional key elements before providing a recommendation—such as costs, feasibility, patients' values, and preferences—and aim to balance benefits and harms, among others key aspects [11, 12].

Several instruments are available to evaluate the methodological quality of CPGs [13, 14]. One of the most widely used is the Appraisal of Guidelines Research & Evaluation (AGREE II). This instrument provides a comprehensive, rapid, and robust assessment of CPGs [13, 15, 16]. The quality of CPGs for depression has been the focus of several reviews in recent years. For instance, in a recent review, only 4 out of 11 CPGs met the minimum quality benchmark after their assessment with the AGREE II tool [17]. Another review found that only 6 out of 27 CPGs could be classified as high-quality CPGs [18].

The low methodological quality of CPGs can cause inconsistencies among recommendations [19, 20]. In a study comparing the recommendations for pharmacotherapy and neurostimulation in the treatment of depression, a high degree of inconsistency was found in the recommendations for the second and third lines of treatment [21]. Discrepancies among recommendations for first-line treatments and for patients not responding to first-line treatment

were also observed by MacQueen et al. [20], in a study analyzing CPGs used in primary health-care for major depression, dysthymia, and minor depression.

High quality CPGs are crucial for developing recommendations that are based on the best evidence, with a transparent and trustworthy process that is implementable and acceptable by stakeholders and patients. However, it should be noted that high-quality CPGs, i.e., CPGs that obtain high scores on AGREE II assessment, do not necessarily guarantee credible and implementable recommendations [22]. In response to this gap, the AGREE Collaboration developed another instrument to evaluate the quality of the recommendations. The Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-Recommendations Excellence (AGREE-REX) tool [23, 24], includes additional factors—such as clinical application, stakeholder values and preferences, and feasibility of implementation. These factors are considered by CPG developers for more feasible, credible, and implementable recommendations, and by guideline users interested in evaluating recommendation quality.

Although previous studies have evaluated the methodological quality of CPGs for the treatment of depression using AGREE II and the discrepancies among recommendations [18, 25–27], no study has evaluated the quality of their recommendations. However, doing so would be important for the development of CPGs by increasing the reliability of the recommendations, which could enhance evidence-based clinical practices implementation. Finally, there is a need to have reliable CPGs for treatment-resistant depression, as an effective treatment is a very common decision-making question among clinicians, and much inconsistency occurs in clinical practice, as the available CPGs do not have a strong recommendation. The scope of this proposal is to fulfill this lack in the management of depression as a public health problem. Mainly because these are patients who, with each therapeutic failure of pharmacological treatments, are more likely to have serious outcomes such as suicide.

Thus, the aim of this systematic review protocol is to identify and appraise the certainty of evidence of recommendations to the approach of treatment-resistant depression in CPGs.

Materials and methods

Literature search

A comprehensive bibliographic search will be conducted across the following databases: MEDLINE (through PubMed), Embase, Cochrane Library, PsycInfo, and the Virtual Health Library. The complete database search strategy is presented in [S1 Appendix](#). A manual search will also be undertaken on the websites of organizations responsible for developing or compiling CPGs such as the Australian Clinical Practice Guidelines (clinicalguidelines.gov.au), the Brazilian Ministry of Health (saude.gov.br), the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (cadth.ca), the Chilean Ministry of Health (librarinsal.cl/guides-clinicasaude/), the Colombian Ministry of Health and Social Protection (http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/default_gpc.aspx), the Guidelines International Network (<https://guidelines.ebmportal.com/>), the Institute for Clinical Systems Improvement (icsi.org), the GuíaSalud Portal (Spain) (guiasalud.es), the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (sign.ac.uk), the National Institute for Health and Care Excellence (nice.org.uk), Guideline Central (<https://www.guidelinecentral.com/library/>), and the ECRI library (<https://www.ecri.org/library/>).

We will also refer to documents complementary to the identified CPGs, such as summaries of recommendations, documents intended for patient education, search strategies, and methodological manuals. The literature search will be limited to CPGs published in the last ten years due to new initiatives to understand and establish criteria to define and diagnose treatment-resistant depression.

Eligibility criteria

The CPGs providing recommendations for the treatment-resistant depression in adults will be included in the study. We will consider all documents that provide recommendations for the pharmacological management of depression, regardless of the methodology used to develop the recommendations. We will exclude CPGs intended only for local use, (e.g., developed to be used in a hospital), or specifically for patients with comorbidities (e.g., CPGs for patients with cancer, dementia, or multiple sclerosis) due to the lack of certainty of evidence and inability to apply in these different contexts. Moreover, CPGs focused on nonpharmacological interventions for depression will also be excluded (e.g., psychotherapy and electroconvulsive therapy). We will include CPGs published in the last ten years. In case of two or more versions of the same CPG in this period, we will include only the updated version.

Protocol registration. The results of this study will be published in the form of a scientific paper that will be prepared according to the PRISMA 2020 guidelines [28].

Selection of CPGs

Fig 1 illustrates the planned CPG selection process. Duplicates will be removed using EndNote and the final reference list will be imported to the online review platform Rayyan® [29] for the screening and selection process.

The selection of CPGs will be conducted in two steps. First, titles and abstracts will be independently screened by two reviewers to verify their eligibility. Then, the two reviewers will also independently appraise the full text of potentially eligible documents. Discrepancies between reviewers in those two steps will be discussed and resolved by consensus, or by a third researcher if consensus is not achieved.

Data extraction

Data extraction from the selected CPGs will be performed independently by two researchers using a piloted standard form on Google Forms®. The available data will be downloaded as an Excel spreadsheet and checked for agreement. Discrepancies will be resolved by consensus among the researchers and by a third researcher if consensus is not achieved.

The following data will be extracted from each included CPG: year of publication or updated version of the CPGs, classification of evidence, and institution or organization.

Evaluation of the quality of the CPGs

The quality of the CPGs will be evaluated using the AGREE II instrument. The Portuguese version of the tool will be used [30]. It comprises 23 items organized into six domains: 1) scope and purpose, 2) stakeholder involvement, 3) rigour of development, 4) clarity of presentation, 5) applicability, and 6) editorial independence [14]. Each AGREE II item is scored using a 7-point Likert scale, where 1 indicates that there is no information for the AGREE II item and 7 indicates that the information is of the highest possible quality. Three reviewers (FCG, GCHF, and IBS) will perform the quality assessment. More information regarding reviewer training is provided in the training subsection below.

An experienced investigator will train the reviewers using the AGREE II tool. Discrepancies between AGREE II items (2 points or more between reviewers) will be discussed among reviewers until a consensus is reached. If no consensus is reached, the disagreement will be resolved by a fourth senior researcher. Final scores per domain will be calculated by summing the scores from the three researchers per individual item in a domain and by scaling the total

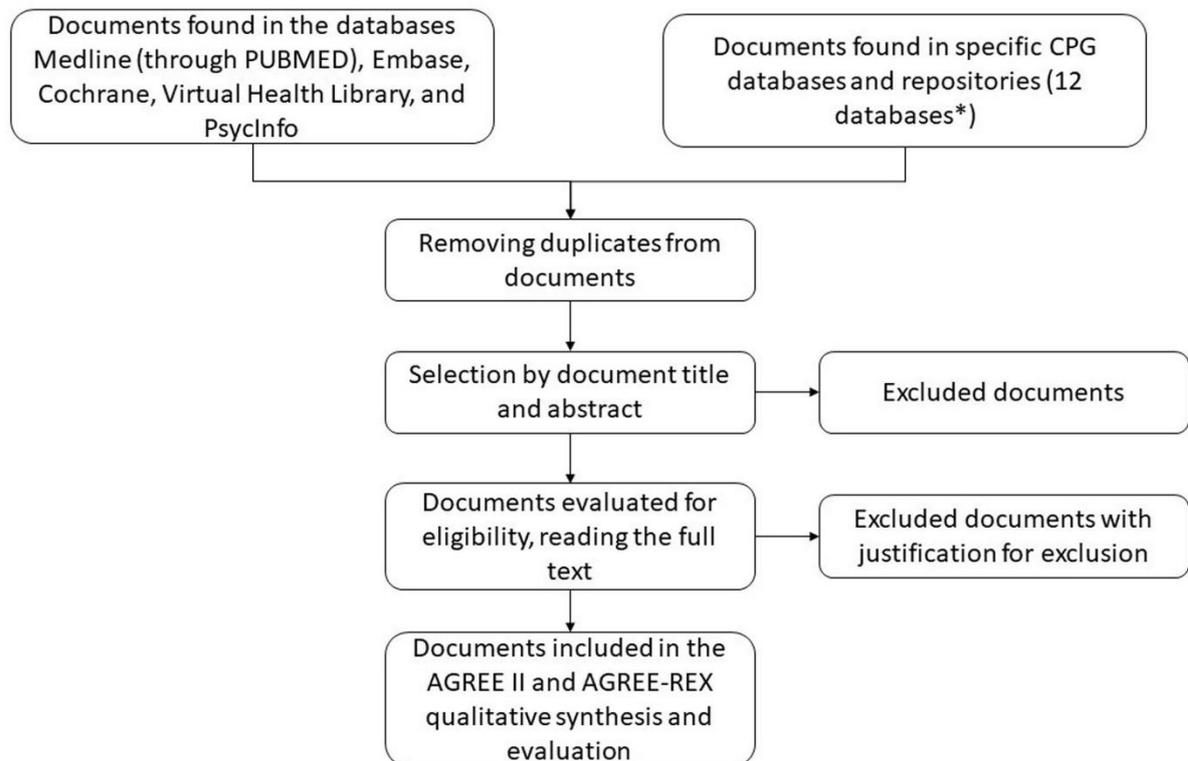


Fig 1.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267323.g001>

as a percentage of the maximum possible score for that domain. Therefore, each domain will be scored in a range from 0% to 100% [30].

There is no established threshold to consider a CPG of high quality according to AGREE II [24]. However, we considered that CPGs with a score higher than 60% in domain 3 (rigour of development) of AGREE II will be classified as high-quality, since this cut-off point has already been adopted by several authors [27, 31–33].

The quality assessment scores will be automatically calculated for each domain using the AGREE Plus Platform® [34]. According to the Agree II users' Manual [30], the scores for each domain will be regarded as independent. Moreover, since some authors have highlighted how variable the overall scores in AGREE II can be and the manual recommends using the domains independently, we will not use the final overall domain for the analyses [25, 35].

Evaluation of the quality of recommendations

The AGREE-REX tool will be used to assess the quality of the CPG recommendations [24]. We will apply the tool to all the pharmacological recommendations provided by the CPGs. AGREE-REX consists of nine items grouped into three domains: clinical applicability, values and preferences, and feasibility of implementation. Each item will be scored independently by three reviewers, using a 7-point Likert scale. When a discrepancy of 2 points or more occurs

among evaluators, we will try to resolve it through discussion and consensus. If no consensus is reached, a fourth reviewer will decide the final score. Each appraiser's notes will be inserted into a Google form®, and the results will be saved in a Microsoft Excel spreadsheet. Similar to the approach described for AGREE II, the final scores per domain will be obtained with values between 0 and 100% [34]. Recommendations with scores higher than 60% in domain 1 (clinical applicability) of the AGREE-REX will be considered as of high-quality using the same criteria considered for the quality of the CPGs. Each AGREE-REX question will receive scores from the three appraisers, final score will be defined by consensus in case of discrepancies, and a fourth, senior researcher will make a decision.

AGREE II and AGREE-REX training

We will develop a training process based on the approaches described above [36–38]. The training will include a detailed discussion of the AGREE II and AGREE-REX manuals with instructions for their use and key articles that have used those methodologies [23]. The researchers will later make the training available on the AGREE Research Trust (2017) website [39]. As part of the training, the evaluators will assess the quality of CPGs for the treatment of chronic pain [40], Gaucher's disease [41], and obesity [42]. We used the evaluation of these CPGs to calibrate the AGREE instruments. After the assessment, reviewers and trainers will discuss the scores and the discrepancies found. The trainers will provide feedback and answer questions posed by the reviewers. In the second stage, the team will evaluate two of the latest CPGs for hyperthyroidism and urinary tract infection [43, 44]. Later, a second discussion about the tool and discrepancies will be held [27].

Strategy for data synthesis

Only CPGs considered to have high-quality (AGREE II domain 3 score $\geq 60\%$) with recommendations also categorized as high-quality (AGREE-REX domain 1 score $\geq 60\%$) will be the included in the data synthesis.

Domain 3 from AGREE II (rigour of development) will be used to classify a CPG as "high-quality", since this is the most important item regarding the reliability of its recommendations [45]. Domain 1 from AGREE-REX will be used specifically to classify recommendations as having high quality. For the extraction of recommendations from the selected CPGs only two independent researchers will be used. This task will include extracting the quality of the evidence and strength of the recommendations. We will group the recommendations in two main topics, "terminology for resistant depression" and "recommended management strategies". The terminologies and sequences of the therapeutic strategies will be compared between the CPGs and the strategies and terminologies that the CPGs had in common will be synthesized in a table.

Patient and public involvement

No patients were involved in the development of this protocol.

Discussion

With the identification of divergences and convergences between the recommendations of CPGs, as well as the identification of flaw points of CPGs for the pharmacological treatment of treatment-resistant depression we will be able to reveal areas deserving improvements. Such improvements will help developers of CPGs to enhance their processes and create both

superior quality CPGs and recommendations. In addition, this will also increase the likelihood that the CPGs will be implemented, which will benefit patients as well as healthcare professionals.

This protocol has several strengths. First, we will conduct a comprehensive literature search in 17 databases and CPG repositories. Second, appraisers will undergo rigorous training in the AGREE II and AGREE-REX tools. This will increase the reliability of the results. Third, assessments will be performed independently by three researchers, minimizing the subjectivity of the intrinsic evaluation method and thus, improving reliability. The strengths and limitations of each CPG will be thoroughly evaluated during the data collection and analysis process.

However, the study had some limitations as well. Treatment of depression requires a multi-dimensional approach, not only pharmacological treatment. We only plan to assess CPGs on pharmacological treatment, and therefore, will not be able to draw conclusions for CPGs covering exclusively other treatment alternatives (e.g., psychotherapy and electroconvulsive therapy). Furthermore, although we are planning to perform manual searches of many specific websites, we cannot guarantee that relevant CPGs are not missed.

Nevertheless, these possible limitations do not lessen the relevance of the proposed protocol, particularly considering the comprehensive literature search, rigorous training in the AGREE II and AGREE-REX tools, and assessment by multiple researchers in order to adequately appraise the certainty of evidence of CPGs addressing the management of treatment-resistant depression.

Supporting information

S1 Appendix. Complete database search strategy.
(DOCX)

Acknowledgments

We thank Caroline Molino, Luciana Vasconcelos, and Nathália Celini Leite Santos for their invaluable assistance in helping us better understand the method of appraisal of CPGs.

Author Contributions

Conceptualization: Franciele Cordeiro Gabriel, Airton Tetelbom Stein, Daniela Oliveira de Melo, Itamires Benício dos Santos, Renério Fráguas, Ivan D. Florez, Diogo Telles Correia, Eliane Ribeiro.

Formal analysis: Eliane Ribeiro.

Funding acquisition: Renério Fráguas, Eliane Ribeiro.

Investigation: Franciele Cordeiro Gabriel, Ivan D. Florez.

Methodology: Franciele Cordeiro Gabriel, Airton Tetelbom Stein, Daniela Oliveira de Melo, Gécica Caroline Henrique Fontes-Mota, Itamires Benício dos Santos, Camila da Silva Rodrigues, Mônica Cristiane Rodrigues, Renério Fráguas, Ivan D. Florez, Diogo Telles Correia, Eliane Ribeiro.

Project administration: Franciele Cordeiro Gabriel, Airton Tetelbom Stein, Daniela Oliveira de Melo, Renério Fráguas, Ivan D. Florez, Eliane Ribeiro.

Resources: Daniela Oliveira de Melo, Eliane Ribeiro.

Supervision: Franciele Cordeiro Gabriel, Airton Tetelbom Stein, Daniela Oliveira de Melo, Renério Fráguas, Ivan D. Florez, Eliane Ribeiro.

Writing – original draft: Franciele Cordeiro Gabriel, Airton Tetelbom Stein, Daniela Oliveira de Melo, Gécica Caroline Henrique Fontes-Mota, Itamires Benício dos Santos, Camila da Silva Rodrigues, Mônica Cristiane Rodrigues, Renério Fráguas, Ivan D. Florez, Diogo Telles Correia, Eliane Ribeiro.

Writing – review & editing: Franciele Cordeiro Gabriel, Airton Tetelbom Stein, Daniela Oliveira de Melo, Gécica Caroline Henrique Fontes-Mota, Itamires Benício dos Santos, Camila da Silva Rodrigues, Mônica Cristiane Rodrigues, Renério Fráguas, Ivan D. Florez, Diogo Telles Correia, Eliane Ribeiro.

References

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2017 Dec 8]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
2. Thompson C. Affective disorders: the instruments of psychiatric research. London: John Wiley & Sons; 2010.
3. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 17–25. PMID: [17640154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17640154/)
4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018; 391: 1357–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7) PMID: [29477251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477251/)
5. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. John Wiley and Sons, 13a Ed., 2018, 872p.
6. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): Rationale and design. *Control Clin Trials*. Feb 2004; 25(1):119–142. [https://doi.org/10.1016/s0197-2456\(03\)00112-0](https://doi.org/10.1016/s0197-2456(03)00112-0) PMID: [15061154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15061154/)
7. Dunner DL, Rush AJ, Russell JM, Burke M, Woodard S, Wingard P, et al. Prospective, long-term, multi-center study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67: 688–95. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0501> PMID: [16841617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16841617/)
8. Wooderson SC, Jurueña MF, Fekadu A, Commancé C, Donaldson C, Cowan M, et al. Prospective evaluation of specialist inpatient treatment for refractory affective disorders. *J Affect Disord*. 2011; 131: 92–103. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.002> PMID: [21144591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21144591/)
9. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Donaldson C, Papadopoulos A, Cleare AJ. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *J Affect Disord*. 2009; 116: 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.014> PMID: [19007996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007996/)
10. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L, et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: 177–84. <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04309> PMID: [19192471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19192471/)
11. Institute of Medicine (US). Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
12. Mota DM, Vigo A, Kuchenbecker RS. [Evaluation of the performance of the Brazilian notification system for health surveillance: a tool in Brazil's pharmacovigilance system]. *Cien Saude Colet*. 2020; 25: 1955–66. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020255.19522018> Portuguese. PMID: [32402025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402025/)
13. Siering U, Eikermann M, Hausner E, Hoffmann-EBer W, Neugebauer EA. Appraisal tools for clinical practice guidelines: a systematic review. *PLoS One*; 8: e82915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082915> PMID: [24349397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349397/)
14. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing in the development, reporting and evaluation of guidelines in the area of health. *CMAJ*. 2010; 182: E839–42. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449> PMID: [20603348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20603348/)
15. Semlitsch T, Blank WA, Kopp IB, Siering U, Siebenhofer A. Evaluating guidelines: a review of key quality criteria. *Dtsch Arztebl Int*. 2015; 112: 471–8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0471> PMID: [26214233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214233/)

16. Legido-Quigley H, Panteli D, Brusamento S, Knai C, Saliba V, Turk E, et al. Clinical guidelines in the European Union: mapping the regulatory base, development, quality control, implementation and evaluation in member states. *Health Policy*. 2012; 107: 146–56. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2012.08.004> PMID: 22939646
17. Zafra-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Villarreal-Zegarra D, Taype-Rondan A. Characteristics and quality of clinical practice guidelines for depression in adults: a scoping review. *BMC Psychiatry*. 2019; 19: 79. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2058-y> PMID: 30791878
18. Gabriel FC, Melo DO, Fráguas R, Leite-Santos NC, Silva RAM, Ribeiro E. Pharmacological treatment of depression: a systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. *PLoS One*. 2020; 15: e0231700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231700> PMID: 32315333
19. Saturno Hernández PJ, Antón Botella JJ, Murcia Payá JF. Variability en la protocolización de la captación, diagnóstico y valoración inicial del paciente hipertenso en 40 centros de salud. *Med Clin (Barc)*. 2000; 114: 14–8. PMID: 10916800.
20. Macqueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for failed antidepressant treatment response in major depressive disorder, dysthymia, and subthreshold depression in adults. *Can J Psychiatry*. 2017; 62: 11–23. <https://doi.org/10.1177/0706743716664885> PMID: 27554483
21. Bayes AJ, Parker GB. Comparison of guidelines for the treatment of unipolar depression: a focus on pharmacotherapy and neurostimulation. *Acta Psychiatr Scand*. 2018; 137: 459–71. <https://doi.org/10.1111/acps.12878> PMID: 29577229
22. AGREE-REX Research Team. The appraisal of guidelines research & evaluation: recommendation excellence (AGREE-REX) [Internet]. [place unknown]: AGREE; 2019 [cited 2019 May 17]. Available from: <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2019/04/AGREE-REX-2019.pdf>
23. Brouwers MC, Spithoff K, Kerkvliet K, Alonso-Coello P, Burgers J, Cluzeau F, et al. Development and validation of a tool to assess the quality of clinical practice guideline recommendations. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e205535. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.5535> PMID: 32459354
24. Brouwers MC, Spithoff K, Lavis J, Kho ME, Makarski J, Florez ID. What to do with all the AGREEs? The AGREE portfolio of tools to support the guideline enterprise. *J Clin Epidemiol*. 2020; 125: 191–7. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.05.025> PMID: 32473992
25. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guidelines evaluation studies. *Qual Saf Health Care*. 2010; 19: e58. <https://doi.org/10.1136/qshc.2010.042077> PMID: 21127089
26. Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet institute of medicine standards: two more decades of little, if any, progress. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1628–33. <https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.56> PMID: 23089902
27. Molino CGRC, Leite-Santos NC, Gabriel FC, Weinberg SK, Vasconcelos LP, Montovani-Silva RA, et al. Factors associated with high-quality guidelines for the pharmacologic management of chronic diseases in primary care: a systematic review. *JAMA Intern Med*. 2019; 179:553–60. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7529> PMID: 30776060
28. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71> PMID: 33782057
29. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016; 5: 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4> PMID: 27919275
30. Consórcio AGREE. Instrumento para avaliação de diretrizes clínicas. [place unknown]: AGREE; 2009 [cited 2021 06 29]. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiEIL6a0NL2AhUeupUCHdNUDZQQFnoECAGQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.agreetrust.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2013%2F06%2FAGREE_II_Brazilian_Portuguese.pdf&usq=A0vVaw2c8A5pFTt2dxe36g2ERT0g
31. Acuña-Izcaray A, Sánchez-Angarita E, Plaza V, Rodrigo G, Montes de Oca M, Gich I, et al. Quality assessment of asthma clinical practice guidelines: a systematic appraisal. *Chest*. 2013; 144: 390–7. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2005> PMID: 23450305
32. Arevalo-Rodríguez I, Pedraza OL, Rodríguez A, Sánchez E, Gich I, Solà I, et al. Alzheimer's disease dementia guidelines for diagnostic testing: a systematic review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2013; 28: 111–9. <https://doi.org/10.1177/1533317512470209> PMID: 23288575
33. Watine J, Friedberg B, Nagy E, Onody R, Oosterhuis W, Bunting PS, et al. Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: a potential problem for practitioners. *Clin Chem*. 2006; 52: 65–72. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.056952> PMID: 16391328
34. Agreetrust.org [Internet]. [place unknown]: The AGREE Research Trust; c2010. Available from: <https://www.agreetrust.org>

35. Knai C, Brusamento S, Legido-Quigley H, Saliba V, Panteli D, Turk E, et al. Systematic review of the methodological quality of clinical guideline development for the management of chronic disease in Europe. *Health Policy*. 2012; 107:157–16. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2012.06.004> PMID: 22795610
36. Khan GSC, Stein AT. Adaptação transcultural do instrumento Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II) para avaliação de diretrizes clínicas. *Cad Saude Publica*. 2014; 30: 1111–4. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00174912> PMID: 24936826
37. Colunga-Lozano LE, Gerardo-Morales V, Pérez-Gaxiola G, Vázquez-Álvarez AO, González-Torres FJ, Perales-Guerrero L, et al. Methodological assessment of Mexican clinical practice guidelines: GRADE framework adherence and critical appraisal. *J Eval Clin Pract*. 2021; 27: 385–90. <https://doi.org/10.1111/jep.13447> PMID: 32779256
38. Ronsoni RM, Pereira CCA, Stein AT, Osanai MH, Machado CJ. Evaluation of eight clinical protocols and therapeutic guidelines (PCDT) of the ministry of health using the AGREE II instrument: a pilot study. *Cad Saude Publica*. 2015; 31: 1157–62. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00118814> PMID: 26200364
39. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II instrument [Internet]. [place unknown]: AGREE; 2017 [cited 5 May 2020]. Available from: <http://www.agreetrust.org>.
40. Ministério da Saúde (BR). Portaria no. 1.083, de 2 de outubro de 2012. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da dor crônica [Internet]. Brasília, DF: MS; 2012 [cited 2019 Jan 22]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt1083_02_10_2012.html
41. Ministério da Saúde (BR). Portaria no. 1.266, de 14 de novembro de 2014. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Gaucher. Brasília, DF: MS; 2014 [cited 2017 Apr 5]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt1266_14_11_2014.html.
42. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity prevention: clinical guideline [Internet]. [London]: NICE; 13 Dec 2006 [last updated 1 Mar 2015; cited 5 Apr 2017]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg43/resources/obesity-prevention-975445344709>.
43. Bahn RS, Burch HB, Cooper D, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists. *Thyroid*. 2011; 21: 593–646. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0417> PMID: 21510801
44. Urinary Tract Infection Guideline Team. Urinary tract infection. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2011 Jun.
45. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus AC, McGauran N, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: online survey of the potential influence of AGREE II items on overall assessment of guideline quality and recommendation for use. *BMC Health Serv Res*. 2018; 18: 143. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2954-8> PMID: 29482555

APÊNDICE C – Imagem do formulário elaborado na plataforma Google Forms, para extração de dados gerais das diretrizes clínicas (DCS)

Características das diretrizes clínicas de depressão para adultos



GUIDELINE

Nome *

Sua resposta _____

Instituição *

Sua resposta _____

Ano de publicação *

Sua resposta _____

Gerenciamento de conflito de interesses *

Sim

Não

Equipe multiprofissional *

Sim

Não

Financiamento governamental *

Sim

Não

Tipo de Instituição *

Pesquisadores Independentes/Universidades

Sociedade Profissional

Governo

Enviar

Limpar formulário

Fonte: Elaboração própria (2022).

APÊNDICE D – Domínios e itens do instrumento AGREE II

Domínio 1: Escopo e finalidade	
Item 1:	O(s) objetivo(s) geral(is) da diretriz encontra(m)-se especificamente descrito(s).
Item 2:	A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz encontra(m)-se especificamente descrita(s).
Item 3:	A população (pacientes, público, etc.) a quem a diretriz se destina encontra-se especificamente descrita.
Domínio 2: Envolvimento das partes interessadas	
Item 4:	A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.
Item 5:	Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público, etc.).
Item 6:	Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.
Domínio 3: Rigor do desenvolvimento	
Item 7:	Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.
Item 8:	Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos.
Item 9:	Os pontos fortes e limitações do corpo de evidências estão claramente descritos.
Item 10:	Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos.
Item 11:	Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações.
Item 12:	Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhe dão suporte.
Item 13:	A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação.
Item 14:	Um procedimento para atualização da diretriz está disponível.
Domínio 4: Clareza da apresentação	
Item 15:	As recomendações são específicas e sem ambiguidade.
Item 16:	As diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estão claramente apresentadas.
Item 17:	As recomendações-chave são facilmente identificadas.
Domínio 5: Aplicabilidade	
Item 18:	A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras para sua aplicação.
Item 19:	A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática.
Item 20:	Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações
Item 21:	A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria.
Domínio 6: Independência editorial	
Item 22:	O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz.
Item 23:	Foram registrados e abordados os conflitos de interesses dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz.
Avaliação global da diretriz clínica	
Item 1:	Classifique a qualidade global dessa diretriz.
Item 2:	Eu recomendaria o uso desta diretriz.

Fonte: AGREE II. **Instrumento para avaliação de diretrizes clínicas.** [S. l.]: Consórcio AGREE, 2009.

APÊNDICE E – Domínios e itens do instrumento AGREE-REX

DOMÍNIO 1: APLICABILIDADE CLÍNICA	
1. Evidência	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de viés relacionado com o tipo de estudos das evidências que apoiam a diretriz clínica. • Consistência dos resultados (ex. semelhança dos resultados entre os vários estudos). • Exatidão da evidência para o problema clínico/de saúde (ex. aborda exatamente as intervenções, população e resultados de interesse). • Precisão dos resultados (ex. dimensão dos intervalos de confiança de estudos individuais ou meta-análises). • Magnitude dos benefícios e danos. • Probabilidade de viés de publicação. • Possibilidade de variáveis confundidoras (se aplicável). • Gradiente dose-resposta (se aplicável).
2. Aplicabilidade para os usuários alvo	<ul style="list-style-type: none"> • Um problema clínico/de saúde que é relevante para o (s) usuário (os) alvo pretendido (s). • Conformidade entre o âmbito da prática do usuário alvo e os doentes/populações alvo. • Conformidade entre o âmbito da prática do usuário alvo e as ações recomendadas. • Conformidade entre a direção das recomendações (ex. a favor ou contra uma ação particular) e a relação entre os danos e os benefícios. • Conformidade entre a força das recomendações e a relação entre os danos e os benefícios.
3. Aplicabilidade para os doentes/populações	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados relevantes para os doentes/populações alvo que foram considerados no desenvolvimento da base de evidência. • Ações recomendadas que tenham o potencial de impacto nos resultados relevantes para os doentes/populações. • Como foi determinada a importância dos resultados para os doentes. • Como adaptar recomendações para aplicação a doentes ou populações individuais (ou subgrupos) (ex. baseando-se na idade, sexo, etnia, comorbidades).
DOMÍNIO 2: VALORES E PREFERÊNCIAS	
4. Valores e preferências dos usuários alvo	<ul style="list-style-type: none"> • Os valores e preferências dos usuários alvo, no que se refere às ações recomendadas, foram procurados e considerados. • Foram considerados os fatores relacionados com a aceitação das ações recomendadas por parte dos usuários alvo (ex. a aceitação da aprendizagem de novas competências clínicas ou a necessidade de adaptar rotinas atuais). • Diferenciação entre ações recomendadas, para as quais a flexibilidade clínica e a adaptação individual aos doentes são mais apropriadas no processo de decisão clínica, e nas ações em que isso é menos apropriado. • Leque de ações recomendadas que são aceitáveis para a comunidade clínica, incluindo a opção preferida (se relevante), e a descrição do motivo pela preferência.

5. Valores e preferências dos doentes/populações	<ul style="list-style-type: none"> • Os valores e preferências da população alvo (incluindo doentes, família e cuidadores, se apropriado), no que se refere às ações recomendadas, foram procurados e considerados. • Os fatores relacionados com a aceitação das ações recomendadas pelo doente/população que foram considerados (ex. motivação, capacidade de atingir os resultados, expectativas, eficácia percebida). • Diferenciação entre ações recomendadas nas quais a escolha e/ou valores do doente desempenham um papel importante no processo de decisão, e aquelas em que desempenham um papel pouco importante nesse processo. • Referência sobre se as ferramentas para ajudar no processo de decisão do doente poderiam ser benéficas.
6. Valores e preferências dos decisores políticos.	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidades dos políticos e decisores que foram considerados na formulação das recomendações. • Como o impacto das recomendações na tomada de decisões a nível político e de sistema foi considerado na formulação das recomendações. • Como o impacto das recomendações na equidade em saúde foi considerado na formulação das recomendações. • Descrição de quaisquer alterações necessárias à política, para esta se alinhar com as recomendações.
7. Valores e preferências dos elaboradores de DCs	<ul style="list-style-type: none"> • Os valores e preferências que os elaboradores de DCs trouxeram ao processo de desenvolvimento. • Descrição de como os valores e preferências dos elaboradores de DCs influenciam a sua interpretação do equilíbrio entre benefícios e danos. • Os métodos usados para integrar os valores e preferências, especialmente quando estes diferem entre os diferentes grupos de interesse.
DOMÍNIO 3: IMPLEMENTABILIDADE	
8. Propósito	<ul style="list-style-type: none"> • Conformidade das recomendações da diretriz clínica com os objetivos de implementação (ex. para advocacia, alterações de políticas). • Os impactos antecipados da adoção de recomendações em indivíduos (ex. doentes, populações, usuários alvo), organizações e/ou sistemas.
9. Aplicação local e adoção	<ul style="list-style-type: none"> • Os tipos e o grau de mudança necessários da prática atual. • Diferenciação entre recomendações para as quais a adaptação local pode ser mais ou menos relevante. • Fatores relevantes para a sua disseminação bem-sucedida. • Assuntos que podem influenciar a adoção de recomendações e ferramentas e/ou conselhos para os implementadores da diretriz clínica, tais como: <ul style="list-style-type: none"> • Conselhos em como personalizar as recomendações para o cenário local. • Recursos necessários para implementar as recomendações e seus custos associados. • Análise econômica. • Competências ou treino necessários para implementar as recomendações. • Dados necessários para implementar e monitorizar a adoção das ações recomendadas. • Estratégias para ultrapassar barreiras relacionadas com a aceitação do prestador e/ou doente/população e/ou aceitação política das ações recomendadas. • Critérios que podem ser utilizados para medir a implementação das recomendações e a melhoria de qualidade.

APÊNDICE F – Documentos excluídos (n=191) de acordo com os critérios de elegibilidade para o Capítulo 2 (FATORES ASSOCIADOS À MAIOR QUALIDADE DAS DIRETRIZES CLÍNICAS (DCs) E DE SUAS RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA)

	Razão para exclusão
1. INSTITUTE FOR CLINICAL SYSTEMS IMPROVEMENT. Adult depression in primary care . Bloomington, MN: ICSI, 2016.	Duplicata
2. GRINSPUN, D.; BAJNOK, I.; REY, M. Delirium, dementia, and depression in older adults: assessment and care . Toronto: Registered Nurses' Association of Ontario, 2016.	Duplicata
3. BOLTZ, M. (ed.). Evidence-based geriatric nursing protocols for best practice . New York, NY: Springer, 2012.	Duplicata
4. MICHIGAN MEDICINE. Ambulatory unipolar depression guideline . [Ann Arbor]: UM, 2021. Disponível em: https://michmed-public.policystat.com/policy/8093108/latest/ . Acesso em: 27 maio 2022.	Duplicata
5. ÁLVAREZ ARIZA, M.; ATIENZA MERINO, G.; ÁVILA GONZÁLEZ, M. J. <i>et al.</i> GPC sobre el manejo de la depresión en el adulto . Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014.	Duplicata
6. NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE. Depression (Singapore). Rockville, MD: AHRQ, 2012. Disponível em: https://www.guideline.gov/summaries/summary/39324 . Acesso em: 19 out. 2016.	Duplicata
7. MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP. VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder . 3rd ed. Washington, DC: US Department of Veterans Affairs, US Department of Defense, 2016.	Duplicata
8. AUSTIN, M.-P.; HIGHET, N.; THE EXPERT WORKING GROUP. Mental health care in the perinatal period: Australian clinical practice guideline . Melbourne: Centre of Perinatal Excellence, 2017.	Foco em grupos especiais
9. MCDERMOTT, B.; BAIGENT, M.; CHANEN, A. <i>et al.</i> Clinical practice guidelines: depression in adolescents and young adults . Melbourne: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010.	Foco em grupos especiais
10. MICHIGAN QUALITY IMPROVEMENT CONSORTIUM GUIDELINE. Primary care diagnosis and management of adults with depression . Detroit, MI: MQIC, 2018. Disponível em: http://mqic.org/guidelines.htm . Acesso em: 19 out. 2016.	Duplicata

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
11. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Depression in children and young people: identification and management in primary, community and secondary care. Leicester, UK: British Psychological Society, 2005.	Foco em grupos especiais
12. CONNOLLY, K. R.; THASE, M. E. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. Drugs , v. 71, n. 1, p. 43-64, 2011. DOI https://doi.org/10.2165/11587620-000000000-00000	Duplicata
13. KENNEDY, S. H.; LAM, R. W.; MCINTYRE, R. S. <i>et al.</i> Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT), 2016, clinical CPGs for the management of adults with major depressive disorder: section 3: pharmacological treatments. Canadian Journal of Psychiatry , v. 61, n. 9, p. 540-560, 2016. DOI https://doi.org/10.1177/0706743716659417	Duplicata
14. TAYLOR, R. W.; MARWOOD, L.; OPREA, E. <i>et al.</i> Pharmacological augmentation in unipolar depression: a guide to the guidelines. International Journal of Neuropsychopharmacology , v. 23, n 9, p. 587-625, 2020. DOI https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa033	Duplicata
15. VOINESKOS, D.; DASKALAKIS, Z. J.; BLUMBERGER, D. M. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. Neuropsychiatric Disease and Treatment , v. 16, p. 221-234, 2020. DOI https://doi.org/10.2147/NDT.S198774	Duplicata
16. SAMOCHOWIEC, J.; DUDEK, D.; KUCHARSKA MAZUR, J. <i>et al.</i> Pharmacological treatment of a depressive episode and recurrent depressive disorder: guidelines of the Polish Psychiatric Association and the National Consultant for Adult Psychiatry. Psychiatria Polska , v. 55, n. 2, p. 235-259, 2021. DOI https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/132496 .	Duplicata
17. MICHIGAN MEDICINE. Ambulatory unipolar depression guideline. [Ann Arbor]: UM; 2021. Disponível em: https://michmed-public.policystat.com/policy/8093108/latest/ . Acesso em: 27 maio 2022.	Duplicata
18. MALAYSIAN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT SECTION. Management of major depressive disorder. 2nd ed. Putrajaya: MaHTAS, 2019. Disponível em: http://www.psychiatry-malaysia.org/ . Acesso em: 27 maio 2022.	Duplicata
19. MALHI, G. S.; BELL, E.; BOYCE, P. <i>et al.</i> The 2020 Royal Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: bipolar disorder summary. Bipolar Disorders , v. 22, n. 8, p. 805-821, 2020. DOI https://doi.org/10.1111/bdi.13036	Não é o tema

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
20. MOELLER, S. B.; GBYL, K.; HJORTHØJ, C. <i>et al.</i> Treatment of difficult-to-treat depression: clinical guideline for selected interventions. Nordic Journal of Psychiatry , v. 76, n. 3, p. 177-188, 2022. DOI https://doi.org/10.1080/08039488.2021.1952303	Duplicata
21. KENNEDY, S. H.; LAM, R. W.; MCINTYRE, R. S. <i>et al.</i> Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments. Canadian Journal of Psychiatry , v. 61, p. 540-60, 2016.	Duplicata
22. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Depression in adults: recognition and management . [London]: NICE, 2009. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence . Acesso em: 30 jun. 2017.	Duplicata
23. MINISTERIO DE SALUD (CL). Depresión em personas de 15 años y más . Santiago: Minsal, 2013.	Duplicata
24. MINISTERIO DE SALUD (COL). Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos : atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente: guía de práctica clínica. Bogotá: Minsalud, 2013 Disponível em: http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Gu%C3%ADa.Completa.Depresion,2013.pdf . Acesso em: 30 jun. 2017.	Duplicata
25. ÁLVAREZ ARIZA, M.; ATIENZA MERINO, G.; ÁVILA GONZÁLEZ, M. J. <i>et al.</i> GPC sobre el manejo de la depresión en el adulto. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014.	Duplicata
26. NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE. Depression (Singapore). Rockville, MD: AHRQ, 2012. Disponível em: https://www.guideline.gov/summaries/summary/39324 . Acesso em: 19 out. 2016.	Duplicata
27. AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts . [s. l.]: APA, 2019. Disponível em: https://www.apa.org/depression-guideline . Acesso em: 19 out. 2019.	Duplicata
28. BENNABI, D.; CHARPEAUD, T.; YRONDI, A. <i>et al.</i> Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French association for biological psychiatry and neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. BMC Psychiatry , v. 19, n. 1, p. 262, 2019. DOI https://doi.org/10.1186/s12888-019-2237-x	Duplicata

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
29. BENNABI, D.; YRONDI, A.; CHARPEAUD, T. <i>et al.</i> Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French association for biological psychiatry and neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. BMC Psychiatry , v. 19, n. 1, p. 50. DOI https://doi.org/10.1186/s12888-019-2025-7	Duplicata
30. MALHI, G. S. <i>et al.</i> Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. Medical Journal of Australia , v. 208, n. 5, 2018. DOI http://doi.org/10.5694/mja17.00659	Duplicata
31. NONPHARMACOLOGIC VERSUS PHARMACOLOGIC TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: a clinical practice guideline from the American College of Physicians, 2016. https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M15-2570	Duplicata
32. EVIDENCE-BASED GUIDELINES FOR TREATING DEPRESSIVE DISORDERS WITH ANTIDEPRESSANTS: revision of the 2008 British Association for Psycho. Journal of Psychopharmacology , v. 29, n. 5, p. 459-525, 2015. DOI http://doi.org/10.1177/0269881115581093	Duplicata
33. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Common mental health disorders: identification and pathways to care. London, UK: NICE, 2011.	Não contém tratamento farmacológico
34. PATTEN, S. B. Updated CANMAT guidelines for treatment of major depressive disorder. Canadian Journal of Psychiatry , v. 61, n. 9, p. 504-5, 2016. DOI http://doi.org/10.1177/0706743716660034	Não contém tratamento farmacológico
35. RUSH, A. J.; AARONSON, S. T.; DEMYTTENAERE, K. Difficult-to-treat depression: a clinical and research roadmap for when remission is elusive. The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 53, n. 2, p. 109-118, 2019. DOI http://doi.org/10.1177/0004867418808585	Não contém tratamento farmacológico
36. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. London: NICE, 2015. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ipg542/resources/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-depression-pdf-1899871923433669 . Acesso em: 19 out. 2016.	Não contém tratamento farmacológico
37. BENNABI, D.; HAFFEN, E. Transcranial direct current stimulation (tDC): a promising treatment for major depressive disorder? Brain Sciences , v. 8, n. 5, p. 81, 2018. DOI http://doi.org/10.3390/brainsci8050081	Não contém tratamento farmacológico

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
38. THOMPSON, W.; ADCOCK, L. Intensive day treatment programs for mental health treatment : a review of clinical effectiveness, cost- effectiveness, and guidelines [Internet]. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017 Sep 15. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK513364/ . Acesso em: 25 out. 2017. Acesso em: 25 out. 2017.	Não contém tratamento farmacológico
39. HO, C.; ADCOCK, L. Short-term psychodynamic psychotherapy for the treatment of mental illness : a review of clinical effectiveness and guidelines [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017 Oct 12.	Não contém tratamento farmacológico
40. PALYLYK-COLWELL, E.; ARGÁEZ, C. Telehealth for the assessment and treatment of depression, post-traumatic stress disorder, and anxiety : clinical evidence [Internet]. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018 Apr 10. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532701/ . Acesso em: 25 out. 2019.	Não contém tratamento farmacológico
41. POHAR, R.; FARRAH, K. Repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with depression : a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines: an update [Internet]. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019 Jun 28. Acesso em: 25 out. 2019.	Não contém tratamento farmacológico
42. HO, C.; SEVERN, M. e-Therapy interventions for the treatments of patients with depression : a review of clinical effectiveness [Internet]. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018 May 16. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ books/NBK532214/ . Acesso em: 25 out. 2018.	Não contém tratamento farmacológico
43. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for major depressive disorder and anxiety disorders . [Ottawa, ON]: CADTH, 2019. Disponível em: https://www.cadth.ca/brief-internet-delivered-cognitive-behavioural-therapy-major-depressive-disorder-and-anxiety . Acesso em: 27 maio 2022.	Não contém tratamento farmacológico
44. FRYE, M. A. Clinical practice: bipolar disorder: a focus on depression. The New England Journal of Medicine , v. 364, n. 1, p. :51-59, 2011.	Não é o tema
45. ANDERSEN, B. L.; DERUBEIS, R. J.; BERMAN, B. S. <i>et al.</i> Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. Journal of Clinical Oncology , v. 32, n. 15, p. 1605-19, 2014. DOI http://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4611	Foco em grupos especiais

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
46. AMERICAN MEDICAL DIRECTORS ASSOCIATION. Guideline summary : depression in the long term care setting. Columbia, MD: AMDA; 2011.	Não é o tema
47. LI, M.; KENNEDY, E. B.; BYRNE, N. <i>et al.</i> The management of depression in patients with cancer: a clinical practice guide. Journal of Oncology Practice , v. 12, n. 8, p. 747-756, 2016. DOI http://doi.org/10.1200/JOP.2016.011072	Não é o tema
48. OSTACHER, M. J.; TANDON, R.; SUPPES, T. Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with bipolar disorder: a novel, practical, patient-centered guide for clinicians. The Journal of Clinical Psychiatry , v. 77, n. 7, p. 920-926, 2016. DOI http://doi.org/10.4088/JCP.15cs.09841 .	Não é o tema
49. PFENNIG, A.; BSCHOR, T.; FALKAI, P. <i>et al.</i> The diagnosis and treatment of bipolar disorder: recommendations from the current S3 guideline. Deutsches Ärzteblatt International , v. 110, n. 6, p. 92-100, 2013. DOI http://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0092 . 2013	Não é o tema
50. ROSENBLAT, J. D.; MCINTYRE, R. S. Treatment recommendations for DSM-5-defined mixed features. CNS Spectrums , v. 22, n. 2, p. 147-154, 2017. DOI http://doi.org/10.1017/S1092852916000432	Não é o tema
51. HEALTHCARE IMPROVEMENT SCOTTLAD. Scottish palliative care guidelines : depression. Edinburgh: NHSScotland, 2019.	Não é o tema
52. REGISTERED NURSES' ASSOCIATION OF ONTARIO. Assessment and Interventions for Perinatal Depression . 2nd ed. Toronto, ON: Registered Nurses' Association of Ontario, 2018. Disponível em: https://rnao.ca/sites/rnao-ca/files/bpg/Perinatal_Depression_FINAL_web_0.pdf . Acesso em: 25 out. 2018.	Foco em grupos especiais
53. CARNEIRO, L. F.; MOTA, M. P.; SCHUCH, F. <i>et al.</i> Portuguese and Brazilian guidelines for the treatment of depression: exercise as medicine. Brazilian Journal of Psychiatry , v. 40, n. 2, p. 210-211, 2017. DOI http://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2272	Não contém tratamento farmacológico
54. JOBST, A. European psychiatric association guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. European Psychiatry , v. 33, n. 2016, p. 18-36. DOI http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.12.003	Não contém tratamento farmacológico
55. FACULTY OF SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTHCARE. CEU response to published study : association of hormonal contraception with depression. London: FSRH, Oct 2016. Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/association-of-hc-with-depression%20(1).pdf . Acesso em: 25 out. 2018.	Não é uma DC

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
56. PRACTICE GUIDELINES FOR THE PREVENTION, DETECTION, AND MANAGEMENT OF RESPIRATORY DEPRESSION ASSOCIATED WITH NEURAXIAL OPIOID ADMINISTRATION: an updated report by the american society of anesthesiologists task force on neuraxial opioids and the american society of regional anesthesia and pain medicine. Anesthesiology , v. 124, p. 535–552, 2016. DOI https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000975	Não é o tema
57. HICKIE, I. B.; NAISMITH, S. L.; ROBILLARD, R. Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. BMC Medicine , v. 11, p. 79, 2013. DOI https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-79	Não é o tema
58. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Space from depression for treating adults with depression . [London]: NICE, 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/advice/mib215/resources/space-from-depression-for-treating-adults-with-depression-pdf-2285965453227973 . Acesso em: 27 maio 2022.	Não é o tema
59. GORACCI, A.; FORGIONE, R. N.; DE GIORGI, R. <i>et al.</i> Practical guidance for prescribing trazodone extended-release in major depression. Expert Opinion on Pharmacother , v. 17, n. 3, p. 433-441, 2016.	Drogas específicas
60. KANDASAMY, S.; CAMPBELL, K. Psychotherapy and pharmacotherapy for major depressive disorder and generalized anxiety disorder: a rapid qualitative review [Internet]. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019 Jun 4. PMID: 33074608. Acesso em: 27 maio 2022.	Não é uma DC
61. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Antidepressants in elderly patients with major and minor depression : a review of clinical effectiveness and guidelines [Internet]. Ottawa, ON: CADTH, 2015 Aug 17. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315889/ . Acesso em: 27 maio 2022.	Não é uma DC
62. WELLS, C.; CAMPBELL, K. Antidepressants for adults with depression using opioid medications : clinical effectiveness and guidelines. Ottawa, ON: CADTH, 2018 Feb. (CADTH rapid response report: summary of abstracts).	Não é uma DC
63. KIM, J.; MIERZWINSKI-URBAN, M. Ketamine for treatment-resistant depression or post-traumatic stress disorder in various settings : a review of clinical effectiveness, safety, and guidelines [Internet]. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017 Mar 1. PMID: 29533569.	Foco em grupos especiais
64. TADROUS, M.; LÉSÉLEUC, L. Drugs for major depressive disorder . Ottawa, ON: CADTH, 2020 Feb. (CADTH technology review: focused critical appraisal; n. 24). Disponível em: https://www.cadth.ca/major-depressive-disorder-focused-critical-appraisal-network-meta-analysis . Acesso em: 27 maio 2022.	Não é uma DC

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
65. DIAGNOSING, SCREENING, AND MONITORING DEPRESSION IN THE ELDERLY: a review of guidelines. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015 Sep 8. PMID: 26468558.	Não é uma DC
66. E-NOTAS. Modelos e intervenciones de colaboración entre atención primaria y salud mental en la atención a los pacientes diagnosticados de depresión : resultados de una meta-revisión. [Oviedo]: AsturSalud, 2014. Disponível em: https://enotas.astursalud.es/-/modelos-e-intervenciones-de-colaboraci%C3%B3n-entre-atenci%C3%B3n-primaria-y-salud-mental-en-la-atenci%C3%B3n-a-los-pacientes-diagnosticados-de-depresi%C3%B3n-resultados-de-una-meta-revisi%C3%B3n- . Acesso em: 27 maio 2022.	Não é uma DC
67. MACDONALD, E.; HORTON, J. Bupropion for major depressive disorder or persistent depressive disorder (dysthymia) [Internet]. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 Apr. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571946/ . Acesso em: 27 maio 2022.	Não é uma DC
68. POITRAS, V.; VISINTINI, S. Desvenlafaxine versus venlafaxine for the treatment of adult patients with major depressive disorder : a review of the comparative clinical and cost-effectiveness. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017 Oct 25. PMID: 29889482.	Não é uma DC
69. YATHAM, L. Cognitive heterogeneity in bd: validity, trajectories and biological mechanisms symposium [Symposium Abstracts; SY1]. Bipolar Disorders , v. 23, n. S1, p. 15-47, 2021. DOI https://doi.org/10.1111/bdi.13086 .	Não é uma DC
70. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Antidepressants administered using weight-based dosing strategies for depression : clinical effectiveness and guidelines. [Ottawa, ON]: CADTH; 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/antidepressants-administered-using-weight-based-dosing-strategies-depression-clinical-effectiveness . Acesso em: 27 maio 2022.	Não é uma DC
71. LI, K. X.; LOSHAK, H. Intravenous ketamine for adults with treatment-resistant depression or post-traumatic stress disorder : a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines. Ottawa, ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019 Oct 24. PMID: 31873996.	Não é uma DC
72. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Testosterone for depression, PTSD, or fibromyalgia : clinical effectiveness and guidelines. Ottawa, ON: CADTH, 2017, Feb. (CADTH rapid response report: reference list).	Não é uma DC

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
73. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Monoamine oxidase inhibitors in elderly patients: clinical effectiveness and guidelines. [Ottawa, ON]: CADTH, 2015. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/filethisf/htis/aug-2015/RA0792%20MAOIs%20in%20the%20Elderly%20Final.pdf . Acesso em: 27 maio 2022.	Não é uma DC
74. ALEXOPOULOS, G. S. Pharmacotherapy for late-life depression. Journal Clinical of Psychiatry , v. 72, n. 1, p. e04, 2011. DOI https://doi.org/10.4088/JCP.7085tx2cj	Não é uma DC
75. ANDREESCU, C.; REYNOLDS, C. F. III. Late-life depression: evidence based treatment and promising new directions for research and clinical practice. The Psychiatric Clinics of North America , v. 34, n. 2, p. 335-355, 2011. DOI https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.02.005	Não é uma DC
76. ARNOW, B. A.; STEIDTMANN, D.; BLASEY, C. <i>et al.</i> The relationship between the therapeutic alliance and treatment outcome in two distinct psychotherapies for chronic depression. Journal of Consulting and Clinical Psychology , v. 81, n. 4, p. 627-638, 2013. DOI https://doi.org/10.1037/a0031530	Não é uma DC
77. AYUB-DARGÉL, A.; MASSON, M.; HENRY, C. The RANZCP guidelines: managing mood disorders in the real world. The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 50, n. 12, p. 1198-1199, 2016. DOI https://doi.org/10.1177/0004867416676373	Não é uma DC
78. BLAND, P. Raising standards of care for patients with depression. Practitioner , v. 255, n. 1740, p. 21-25, 2011.	Não é uma DC
79. BOFFIN, N.; BOSSUYT, N.; DECLERCQ, T. <i>et al.</i> Incidence, patient characteristics and treatment initiated for GP-diagnosed depression in general practice: results of a 1-year nationwide surveillance study. Family Practice , v. 29, n. 6, p. 678-687, 2012. DOI https://doi.org/10.1093/fampra/cms024	Não é uma DC
80. BOHRA, H. M.; NOVAK, M. Depression in patients with chronic kidney disease. CANNT Journal , v. 25, n. 3, p. 34-8, 2015.	Não é uma DC
81. COHEN, A. The QOF, NICE, and depression. The British Journal of General Practice , v. 61, n. 590, p. 549, 2011. DOI https://doi.org/10.3399/bjgp11X593785	Não é uma DC
82. BAUMANN, S.; BENSON-MARTIN, J.; COSSIE, Q. <i>et al.</i> SASOP treatment guidelines for psychiatric disorders: eminence or evidence based? The South African Journal of Psychiatry , v. 20, n. 2, p. a529, 2019. DOI https://doi.org/10.4102/sajpsychiatry.v20i2.529	Não é uma DC
83. COSGROVE, L.; SHAUGHNESSY, A. F.; WHEELER, E. E. <i>et al.</i> The American psychiatric Association's guideline for major depressive disorder: a commentary. Psychotherapy and Psychosomatics , v. 81, n. 3, p. 186-8, 2012. DOI https://doi.org/10.1159/000335523	Não é uma DC

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
84. CUIJPERS, P. Effective therapies or effective mechanisms in treatment guidelines for depression? Depression and Anxiety , v. 30, n. 11, p. 1055-1057, 2013. DOI https://doi.org/10.1002/da.22205	Não é uma DC
85. CUIJPERS, P. Combined pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of mild to moderate major depression? JAMA Psychiatry , v. 71, n. 7, p. 747-748, 2014. DOI https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.277	Não é uma DC
86. DE COTEAU, P. A.; BYRNE, C. D.; RUSSELLI, V. The HSE/ICGP guidelines on the management of depression and anxiety disorders in primary care. Irish Medical Journal , v. 105, n. 7, p. 251, 2012.	Não é uma DC
87. DESSEILLES, M.; WITTE, J.; CHANG, T. E. <i>et al.</i> Assessing the adequacy of past antidepressant trials: a clinician's guide to the antidepressant treatment response questionnaire. Journal of Clinical Psychiatry , v. 72, n. 8, p. 1152-1154, 2011. DOI https://doi.org/10.4088/JCP.11ac07225	Não é uma DC
88. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Diagnosing, screening, and monitoring depression in the elderly : a review of guidelines. Ottawa, ON: CADTH, 2015.	Não é uma DC
89. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Antidepressants in elderly patients with major and minor depression : a review of clinical effectiveness and guidelines. Ottawa, ON: CADTH, 2015.	Não é uma DC
90. GENSICHEN, J.; HÄRTER, M.; KLESSE, C. <i>et al.</i> Germany's national clinical practice guideline (S3) for unipolar depression: What is important for family practice? ZFA , v. 87, n. 5, p. 223-230, 2011. DOI https://doi.org/10.3238/zfa.2011.0223 .	Não é uma DC
91. GEOFFROY, P. A., BELLIVIER, F. The RANZCP mood disorders guidelines: an easy step-by-step toolbox for daily practice. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 50, n. 10, p. 1014-1015. DOI https://doi.org/10.1177/0004867416667829 .	Não é uma DC
92. GITLIN, M. The Royal Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical guidelines for mood disorders: kudos and quarrels. The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 50, n. 10, p. 937-8, 2016. DOI https://doi.org/10.1177/0004867416668038	Não é uma DC
93. GROBLER, G. An overview of depression treatment guidelines. Abstracts 2nd African College of Neuropsychopharmacology Congress 30-31 July 2016 Stellenbosch, Western Cape, South Africa. Acta Neuropsychiatry , v. 28, p. 1-15, 2016. Special . DOI https://doi.org/10.1017/neu.2016.37	Não é uma DC

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
94. HEILMANN, K. E.; WAGNER, M.; RIEDEL-HELLER, S. <i>et al.</i> Treating late life depression with antidepressants: a summary of recommendations in international guidelines. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie , v. 83, n. 7, p. 381-91, 2015. DOI https://doi.org/10.1055/s-0035-1553315	Não é uma DC
95. HORGAN, D.; DODD, S. Combination antidepressants: use by GPs and psychiatrists. Australian Family Physician , v. 40, n. 6, p. 397-400, 2011.	Não é uma DC
96. KASPER, S. Editorial. World Journal of Biological Psychiatry , v. 14, n. 5, p. 333, 2013. DOI https://doi.org/10.3109/15622975.2013.819703	Não é uma DC
97. KENDALL, T.; PILLING, S.; GLOVER, N.; <i>et al.</i> Guidelines in mental health: national and international perspectives. <i>International Review of Psychiatry</i> , v. 23, n. 4, p. 314-317, 2011. DOI https://doi.org/10.3109/09540261.2011.607431	Não é uma DC
98. KONGSUK, T. Clinical practice guideline major depressive disorder for general practitioners. Value Health , v. 16, n. 7, p. A695, 2013. DOI https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2091	Não é uma DC
99. KURIAN, B. T.; GRANNEMANN, B.; TRIVEDI, M. H. Feasible evidence-based strategies to manage depression in primary care. Current Psychiatry Reports , v. 14, n. 4, p. 370-375, 2012. DOI https://doi.org/10.1007/s11920-0120290-y	Não é uma DC
100. LAUX, G. Update treatment of depression: S3 guideline, internet- based psychotherapy, antidepressants and driving ability. Nervenheilkunde , v. 35, n. 10, p. 691-696, 2016. DOI https://doi.org/10.1055/s-0037-1616433	Não é uma DC
101. FACULTY OF SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTHCARE OF THE ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNEACOLOGISTS. The relationship between progestin hormonal contraception and depression : a systematic review. [London]: FSRH, 6 March 2018. Disponível em: https://www.fsrh.org/news/fsrh-ceu-statement-response-to-study-on-progestogen-only/ . Acesso em: 27 maio 2022.	Não é uma DC
102. FACULTY OF SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTHCARE OF THE ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNEACOLOGISTS. FSRH CEU statement : response to study on progestogen-only contraception use and depression [London]: FSRH, 8 March 2018. Disponível em: https://www.fsrh.org/news/fsrh-ceu-statement-response-to-study-on-progestogen-only/ . Acesso em: 27 maio 2022.	Não é uma DC
103. LEADHOLM, A. K. K.; ROTHSCHILD, A. J.; NOLEN, W. A. <i>et al.</i> The treatment of psychotic depression: is there consensus among guidelines and psychiatrists? <i>Journal of Affective Disorders</i> , v. 145, n. 2, p. 214-220, 2012. DOI https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.07.036	Foco em grupos especiais

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
104. MALHI, G.; OAKLEY-BROWNE, M.; HAY, P. Clinical practice guidelines project (CPG project) overview. The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 49, p. 30, 2015. Supp 1 DOI https://doi.org/10.1177/0004867415578344	Não é uma DC
105. MANNING, J. S.; JACKSON, W. C. Providing guideline-concordant assessment and monitoring for major depression in primary care. Journal of Clinical Psychiatry , v. 76, p. 1, p. e3, 2015. DOI https://doi.org/10.4088/JCP.13013tx7c	Não é uma DC
106. MORRIS, D. W.; TRIVEDI, M. H. Measurement-based care for unipolar depression. Current Psychiatry Reports , v. 13, n. 6, p. 446-458, 2011. DOI https://doi.org/10.1007/s11920-011-0237-8	Não é uma DC
107. NELSON, J. C. Foreword. CNS Drugs , v. 27, p. 3-4, 2013. DOI https://doi.org/10.1007/s40263-012-0027-9	Não é uma DC
108. NUTT, D. J. Highlights of the international consensus statement on major depressive disorder. Journal of Clinical Psychiatry , v. 72, n. 6, p. e21, 2011. DOI https://doi.org/10.4088/JCP.9058tx2c	Não é uma DC
109. OGASAWARA, K.; OZAKI, N. Review of the new treatment guideline for major depressive disorder by the Japanese society of mood disorders. Brain and Nerve , v. 64, n. 10, p. 1159-1165, 2012. Japanese.	Não é uma DC
110. OLDHAM, J. Fine-tuning our treatment strategies. Journal of Psychiatric Practice , v. 17, n. 3, p. 157, 2011. DOI https://doi.org/10.1097/01.pra.0000398408.13750.8d	Não é uma DC
111. PAI, N. Are the royal Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders meeting the needs of clinicians? The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 50, n. 10, p. 1015-1016, 2016. DOI https://doi.org/10.1177/0004867416667828	Não é uma DC
112. PATKAR, A. A.; PAE, C.-U. Atypical antipsychotic augmentation strategies in the context of guideline-based care for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs , v. 27, p. S29-S37, 2013. Suppl 1. DOI https://doi.org/10.1007/s40263-012-0031-0	Não é uma DC
113. RAWLINS, M. Ten years of NICE mental health guidelems. International Review Psychiatry , v. 23, n. 4, p. 311-313, 2011. DOI https://doi.org/10.3109/09540261.2011.606804	Não é uma DC
114. REISDORF, S. Revision of the national health care guidelines on unipolar depression. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten , v. 39, n. 4, p. 171-172, 2016.	Não é uma DC
115. ROBERGE, P.; FOURNIER, L.; BROUILLET, H. <i>et al.</i> A provincial adaptation of clinical practice guidelines for depression in primary care: a case illustration of the ADAPTE method. <i>Journal of Evaluation in Clinical Practice</i> , v. 21, n. 6, p. 1190-1198, 2015. DOI https://doi.org/10.1111/jep.12404	Não é uma DC

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
116. SCHUKLENK, U.; VATHORST, S. V. D. Treatment-resistant major depressive disorder and assisted dying. Journal of Medical Ethics , v. 41, n. 8, p. 577-583, 2015. DOI https://doi.org/10.1136/medethics-2014-102458	Não é uma DC
117. SCHULTE-KORNE, G.; KRICK, K. In reply. Deutsches Ärzteblatt International , v. 111, n. 18, p. 330, 2014. DOI https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0330c	Não é uma DC
118. TOMBA, E.; FAVA, G. A. Treatment selection in depression: the role of clinical judgment. The Psychiatric Clinics North America , v. 35, n. 1, p. 87-98, 2012. DOI https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.11.003	Não é uma DC
119. TREUER, T.; LIU, C.-Y.; SALAZAR, G. <i>et al.</i> Use of antidepressants in the treatment of depression in Asia: guidelines, clinical evidence, and experience revisited. Asia-Pacific Psychiatry , v. 5, n. 4, p. 219-230. DOI https://doi.org/10.1111/appy.12090	Não é uma DC
120. TUNDO, A.; CALABRESE, J. R.; PROIETTI, L. <i>et al.</i> Short-term antidepressant treatment of bipolar depression: are ISBD recommendations useful in clinical practice? Journal of Affective Disorders , 171:155-160, 2015. DOI https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.019	Foco em grupos especiais
121. VAN AVENDONK, M.; VAN WEEL-BAUMGARTEN, E.; VAN DER WEELE, G. <i>et al.</i> Summary of the Dutch college of general practitioners' practice guideline "Depression". Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde , v. 156, n. 38, p. A5101, 2012.	Não é uma DC
122. VINBERG, M.; LEVINSEN, M. F.; KESSING, L. V. Treatment-resistant depression is treatable. Ugeskrift for Laeger , v. 173, n. 9, p. 651-654, 2011.	Não é uma DC
123. XIANG, Y. T.; HU, C.; WANG, G. <i>et al.</i> Prescribing patterns of antidepressants, antipsychotics and mood stabilizers in bipolar patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. Human Psychopharmacology , v. 27, n. 6, p. 626-631, 2012. DOI https://doi.org/10.1002/hup.2262	Não é uma DC
124. YANG, J.; HAN, C.; YOON, H. K. <i>et al.</i> Experiences and barriers to implementation of clinical practice guideline for depression in Korea. BMC Psychiatry , v. 13, p. 150, 2013. DOI https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-150	Não é uma DC
125. ZIMMERMAN M. Symptom severity and guideline-based treatment recommendations for depressed patients: implications of DSM-5's potential recommendation of the PHQ-9 as the measure of choice for depression severity. Psychotherapy and Psychosomatics , v. 81, n. 6, p. 329-32, 2012. DOI https://doi.org/10.1159/000342262	Não é uma DC
126. ZIMMERMAN, M.; MARTINEZ, J. H.; FRIEDMAN, M. <i>et al.</i> How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? Journal of Clinical Psychiatry , v. 73, n. 10, p. 1287-1291. DOI https://doi.org/10.4088/JCP.12m07775	Não é uma DC

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
127. HERRMANN, M.; GENSICHEN, J. Guidelines in general practice: the example depression. Psychiatrie , v. 66, p. 119-124, 2015.	Não é uma DC
128. KUROI, T.; TANAKA, T. [Threshold of application of antidepressant drugs for treatment of depressive disorder]. Seishin Shinkeigaku Zasshi , v. 117, n. 4, p. 269-276, 2015. Japanese.	Não é uma DC
129. SEMBA, J. [Proper use of novel antidepressants in psychiatric clinical practice]. Seishin Shinkeigaku Zasshi , v. 116, n. 2, p. 138-143, 2014. Japanese.	Não é uma DC
130. SFORZINI, L.; WORRELL, C.; KOSE, M. <i>et al.</i> A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. Molecular Psychiatry , v. 27, p. 1286-1299, 2021. DOI https://doi.org/10.1038/s41380-021-01381-x	Não contém tratamento farmacológico
131. MCALLISTER-WILLIAMS, R. H.; ARANGO, C.; BLIER, P. <i>et al.</i> The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: an international consensus statement. Journal of Affective Disorders , v. 267, p. 264-282, 2020. DOI https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.023 .	Não é uma DC
132. LU, S.; LI, W.; OLDENBURG, B. <i>et al.</i> Cultural adaptation of the mental health first aid guidelines for depression used in English-speaking countries for China: a Delphi expert consensus study. BMC Psychiatry , v. 20, p. 336, 2020. https://doi.org/10.1186/s12888-020-02736-4	Não é uma DC
133. TAYLOR, R. W.; MARWOOD, L.; OPREA, E. <i>et al.</i> Pharmacological augmentation in unipolar depression: a guide to the guidelines. The International Journal of Neuropsychopharmacology , v. 23, n. 9, p. 587-625, 2020. DOI https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa033	Não é uma DC
134. ANDRADE, C. Oral racemic ketamine for common clinical contexts in patients with major depressive disorder: an important intervention that treatment guidelines may never include. Bipolar Disorders , v. 24, n. 2, p. 113-114, 2022. DOI https://doi.org/10.1111/bdi.13155	Não é uma DC
135. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Accessing mental health support outside of a therapist's office: iCBT for major depression and anxiety disorders . [Ottawa, ON]: CADTH, [2020]. Disponível em: https://www.cadth.ca/events/evidence-action-accessing-mental-health-support-outside-therapists-office-icbt-major . Acesso em: 27 maio 2022.	Não é o tema
136. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Common mental health problems: identification and pathways to care . London: NICE, 2011. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg123 . Acesso em: 27 maio 2022.	Não é o tema

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
137. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Dangerosité psychiatrique: étude et évaluation des facteurs de risque de violence hétéro-agressive chez les personnes ayant des troubles schizophréniques ou des troubles de l'humeur. Saint-Denis: HAS, 2011. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1069220/fr/dangerosite-psychiatrique-etude-et-evaluation-des-facteurs-de-risque-de-violence-hetero-agressive-chez-les-personnes-ayant-des-troubles-schizophreniques-ou-des-troubles-de-l-humeur . Acesso em: 27 maio 2022.	Não é o tema
138. ARBEJDSGRUPPEN VEDR. National klinisk retningslinje for farmakologisk behandling af bipolar lidelse: supplerende vedligeholdelsesbehandling efter depression: version 27. maj 2014 udg. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. Danish.	Não é o tema
139. SHELTON, R. C.; TRIVEDI, M. H. Using algorithms and computerized decision support systems to treat major depression. Journal of Clinical Psychiatry , v. 72, n. 12, p. e36, 2011. DOI https://doi.org/10.4088/JCP.10027tx4cc	Não é uma DC
140. LAM, R. W.; PARIKH, S. V.; MICHALAK, E. E. <i>et al.</i> Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) consensus recommendations for functional outcomes in major depressive disorder. Annals of Clinical Psychiatry , v. 27, n. 2, p. 142-149, 2015. PMID: 25954941.	Não é o tema
141. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Human growth hormone for depression, post-traumatic stress disorder, or fibromyalgia: Clinical effectiveness and guidelines. Ottawa: CADTH, 2017 Feb. (CADTH rapid response report: reference list).	Não é o tema
142. YAMADA, K. [Evidence of treatment for depressive episodes of bipolar disorder]. Seishin Shinkeigaku Zasshi , v. 113, n. 9, p. 873-879, 2011. Japanese.	Não é o tema
143. DEPRESSION: adapted evidence-based guideline. [s. l., Uk: s. n.], 2014.	Não é uma DC
144. SIU, A. L.; US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for depression in adults: US preventive services task force recommendation statement. JAMA , v. 315, n. 4, p. 380-387, 2016. DOI https://doi.org/10.1001/jama.2015.18392	Não contém tratamento farmacológico
145. THASE, M. E. Recommendations for screening for depression in adults. JAMA , v. 315, n. 4, p. 349-350, 2016. DOI https://doi.org/10.1001/jama.2015.18406	Não contém tratamento farmacológico
146. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Internet-delivered cognitive behavioural therapy (iCBT) programs for major depression and anxiety disorders in Canada. Otawwa, ON: CADTH, 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/internet-delivered-cognitive-behavioural-therapy-icbt-programs-major-depression-and-anxiety . Acesso em: 30 maio 2022.	Não contém tratamento farmacológico

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
147. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Guided versus unguided internet-delivered cognitive behavioural therapy for major depressive disorder and anxiety disorders : comparative clinical effectiveness. Ottawa, ON: CADTH, 2018 Oct. (CADTH rapid response report: summary of abstracts).	Não contém tratamento farmacológico
148. POHAR, R.; ARGÁEZ, C. Acceptance and commitment therapy for post-traumatic stress disorder, anxiety, and depression : a review of clinical effectiveness. Ottawa, ON: CADTH, 2017 Aug 28. PMID: 30226695.	Não contém tratamento farmacológico
149. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Mindfulness interventions for the treatment of post-traumatic stress disorder, generalized anxiety disorder, depression, and substance use disorders : a review of the clinical effectiveness and guidelines. Ottawa, ON: CADTH, 2015. Disponível em: https://www.cadth.ca/mindfulness-interventions-treatment-post-traumatic-stress-disorder-generalized-anxiety-disorder . Acesso em: 30 maio 2022.	Não contém tratamento farmacológico
150. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Yoga for the treatment of post-traumatic stress disorder, generalized anxiety disorder, depression, and substance abuse : a review of the clinical effectiveness and guidelines. Ottawa, ON: CADTH, 2015 Jun 22. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304560/ . Acesso em: 30 maio 2022.	Não contém tratamento farmacológico
151. HEALTH QUALITY ONTARIO. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for major depression and anxiety disorders: a health technology assessment. Ontario Health Technology Assessment Series , v. 19, n. 6, p. 1-199, 2019. PMID: 30873251; PMCID: PMC6394534.	Não contém tratamento farmacológico
152. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Bright light therapy for depression : clinical effectiveness. Ottawa, ON: CADTH, 2019 Aug. (CADTH rapid response report: summary of abstracts).	Não contém tratamento farmacológico
153. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Physical activity and support programs for mild to moderate major depressive disorder . Ottawa, ON: CADTH, 2021 November.	Não contém tratamento farmacológico
154. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Diagnosing, screening, and monitoring depression in the elderly : a review of guidelines. Ottawa, ON: CADTH, 2015.	Não contém tratamento farmacológico

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
155. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Stellate ganglion block for the treatment of post-traumatic stress disorder, depression, and anxiety. Ottawa, ON: CADTH, 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/stellate-ganglion-block-treatment-post-traumatic-stress-disorder-depression-and-anxiety . Acesso em: 30 maio 2022.	Não contém tratamento farmacológico
156. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Pharmacogenomic testing in depression: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa: CADTH, 2020 Jan. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).	Não contém tratamento farmacológico
157. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression: a review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa, ON: CADTH, 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-depression-review-clinical-effectiveness-cost . Acesso em: 30 maio 2022.	Não contém tratamento farmacológico
158. HEALTH QUALITY ONTARIO. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for major depression and anxiety disorders: a health technology assessment. Ontario Health Technology Assessment Series , v. 19, n. 6, p. 1-199, 2019. PMID: 30873251; PMCID: PMC6394534.	Não contém tratamento farmacológico
159. SUNDHEDSSTYRELSEN. National klinisk retningslinje for non-farmakologisk behandling af unipolar depression. [Copenhagen]: Sundhedsstyrelsen, 2016. Disponível em: https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/~/_/media/0216564bb8aa4d40b7dbaf21e9acf403.ashx . Acesso em: 30 maio 2022.	Não contém tratamento farmacológico
160. JOFFRES, M.; JARAMILLO, A.; DICKINSON, J. <i>et al.</i> Recommendations on screening for depression in adults. CMAJ , v. 185, n 9, p. 775-782, 2013. DOI https://doi.org/10.1503/cmaj.130403 . [published correction appears in CMAJ. 2013 Sep 3, 185(12):1067].	Não contém tratamento farmacológico
161. ANDERSEN, B. L.; DERUBEIS, R. J.; BERMAN, B. S. <i>et al.</i> Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American society of clinical oncology guideline adaptation. Journal of Clinical Oncology , v. 32, n. 15, p. 1605-1619, 2014. DOI https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4611	Não contém tratamento farmacológico
162. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Implanted vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. London: NICE, 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ipg679 . Acesso em: 30 maio 2022.	Não contém tratamento farmacológico

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
163. FROST, J.; RICH, R, JR; ROBBINS, G. W. <i>et al.</i> Depression following acute coronary syndrome events: screening and treatment guidelines from the AAFP. American Family Physician , v. 99, n. 12, p. online, 2019. Disponível em: https://www.aafp.org/afp/2019/0615/od2.html . Acesso em: 30 maio 2022.	Foco em grupos especiais
164. NOE, K. H.; LOCKE, D. E.; SIRVEN, J. I. Treatment of depression in patients with epilepsy. Current Treatment Options in Neurology , v. 13, n. 4, p. 371-379, 2011. DOI https://doi.org/10.1007/s11940-011-0127-8	Foco em grupos especiais
165. RAYNER, L.; PRICE, A.; HOTOPF, M. <i>et al.</i> The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. European Journal of Cancer , v. 47, n. 5, p. 702-712, 2011. DOI https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.11.027	Foco em grupos especiais
166. WILLIAMS, D.; MIERZWINSKI-URBAN, M. Adapted or tailored psychological interventions for treating women with mental illness : a review of clinical effectiveness and guidelines [Internet]. Ottawa, ON: CADTH, 2017 Oct 5. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525628/ . Acesso em: 30 maio 2022.	Foco em grupos especiais
167. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pharmacological interventions (antidepressants) for 433 people with dementia who have associated depression [Internet]. Geneva: WHO, 2015. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/emmentia/q4/en/ . Acesso em: 01 ago. 2017.	Foco em grupos especiais
168. AUSTIN, M.-P.; HIGHET, N.; THE EXPERT WORKING GROUP. Mental health care in the perinatal period : australian clinical practice guideline. Melbourne, AU: Centre of Perinatal Excellence, 2017.	Foco em grupos especiais
169. COLQUHOUN, D. M.; BUNKER, S. J.; CLARKE, D. M. <i>et al.</i> Screening, referral and treatment for depression in patients with coronary heart disease. The Medical Journal of Australia , v. 198, n. 9, p. 483-484, 2013. DOI https://doi.org/10.5694/mja13.10153	Foco em grupos especiais
170. KAISER FOUNDATION HEALTH PLAN OF WASHINGTON. Perinatal depression screening, diagnosis, and treatment guideline. [Washington]: Kaiser Foundation, 2021. Disponível em: https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/depression-perinatal.pdf . Acesso em: 30 maio 2022.	Foco em grupos especiais
171. ANDERSEN, B. L.; DERUBEIS, R. J.; BERMAN, B. S. <i>et al.</i> Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American society of clinical oncology guideline adaptation. Journal of Clinical Oncology , v. 32, n. 15, p. 1605-1619, 2014. DOI https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4611	Foco em grupos especiais

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
172. LI, M.; KENNEDY, E. B.; BYRNE, N. <i>et al.</i> Management of depression in patients with cancer: a clinical practice guideline. Journal of Oncology Practice , v. 12, n. 8, p. 747-756, 2016. DOI https://doi.org/10.1200/JOP.2016.011072 . Epub 2016 Jul 5. Erratum in: Journal of Oncology Practice , v. 13, n. 2, p. 144, 2017. PMID: 27382000.	Foco em grupos especiais
173. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Depression in adults with a chronic physical health problem : recognition and management. London: NICE, 2009. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg91 . Acesso em: 30 maio 2022.	Foco em grupos especiais
174. MINISTERIO DE SALUD. Guía clínica : abordaje de la depresión en mujeres con cáncer de mama. Santiago: Minsal, 2017. Disponível em: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/07/GPC_depresion_en_cancer_de_mama.pdf . Acesso em: 30 maio 2022.	Foco em grupos especiais
175. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Concurrent treatment for substance use disorder and trauma-related comorbidities : 2021 update. Ottawa, ON: CADTH, 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/concurrent-treatment-substance-use-disorder-and-trauma-related-comorbidities-2021-update . Acesso em: 30 maio 2022.	Foco em grupos especiais
176. US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Interventions to prevent perinatal depression. JAMA , v. 321, n. 6, p. 580-587, 2019. DOI http://doi.org/10.1001/jama.2019.0007	Foco em grupos especiais
177. GALICIAN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AGENCY. Clinical practice guideline on the management of major depression in adults . Santiago de Compostela: Galician Health Technology Assessment Agency, 2008.	Versão desatualizada
178. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH. Depression : the treatment and management of depression in adults. Leicester, UK: British Psychological Society, 2010.	Versão desatualizada
179. AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY. Detecting depression in older adults with dementia . Ann Arbor, MI: University of Michigan Health System; [s.d.].	Foco em grupos especiais
180. INSTITUTE FOR CLINICAL SYSTEMS IMPROVEMENT. Adult depression in primary care . Bloomington, MN: ICSI, 2013.	Versão desatualizada
181. GALLETTY, C.; CASTLE, D.; DARK, F. <i>et al.</i> Royal Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 50, n. 5, p. 410-472, 2016. DOI https://doi.org/10.1177/0004867416641195	Não é o tema

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
182. MALHI, G. S.; BASSETT, D.; BOYCE, P. <i>et al.</i> Royal Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 49, n. 12, p. 1087-1206, 2015. DOI https://doi.org/10.1177/0004867415617657	Versão desatualizada
183. KARYOTAKI, E.; SMIT, Y.; CUIJPERS, P. <i>et al.</i> The long-term efficacy of psychotherapy, alone or in combination with antidepressants, in the treatment of adult major depression: good clinical practice (GCP) [Internet]. Brussels: KCE, 2014.	Foco em psicoterapia
184. MINISTERIO DE SALUD. Guía clínica: para el tratamiento de la depresión en personas mayores de 15 años: actualización en psicoterapia. Santiago: MINSAL, 2017. Disponível em: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/07/GPC_depresion_psicoterapia.pdf . Acesso em: 30 maio 2022.	Foco em psicoterapia
185. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Vortioxetine for treating major depressive episodes. London: NICE, 2015. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta367/resources/vortioxetine-for-treating-major-depressive-episodes-pdf-82602733813189#:~:text=Vortioxetine%20(Brintellix%2C%20Lundbeck)%20is,major%20depressive%20episodes'20in%20adults . Acesso em: 30 maio 2022.	Drogas específicas
186. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Agomelatine for the treatment of major depressive episodes: terminated appraisal. London: NICE, 2011. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta231/resources/agomelatine-for-the-treatment-of-major-depressive-episodes-terminated-appraisal-pdf-82600365554629 . Acesso em: 30 maio 2022.	Drogas específicas
187. SANACORA, G.; FRYE, M. A.; MCDONALD, W. <i>et al.</i> A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. JAMA Psychiatry , v. 74, n. 4, p. 399-405, 2017. DOI https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0080 . PMID: 28249076.	Drogas específicas
188. TRAN, K.; ARGÁEZ, C. Quetiapine for major depressive disorder: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa, ON: CADTH, 2020 Jan 30. PMID: 33074605.	Drogas específicas
189. ESKETAMINE FOR TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. [s. l.]: Johns Hopkins Medicine, c2022. Disponível em: https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/esketamine-for-treatment-resistant-depressionketamine-for-Treatment-Resistant-Depression . Acesso em: 30 maio 2022.	Drogas específicas

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
190. TRAN, K.; MCGILL, S. C.; HORTON, J. Bupropion for treatment-resistant depression [Internet]. Ottawa, ON: CADTH, 2021 Apr. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571945/ . Acesso em: 30 maio 2022.	Drogas específicas
191. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Antidepressants for adults with depression using opioid medications: clinical effectiveness and guidelines [Internet]. Ottawa, ON: CADTH; 2018 Feb. (CADTH rapid response report: summary of abstracts). Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RB1196%20Antidepressants%20with%20opioid%20use%20Final.pdf . Acesso em: 30 maio 2022.	Não é uma DC

Fonte: Elaboração própria (2022).

APÊNDICE G– Escores expressos em % por domínios dos instrumentos AGREE II e AGREE-REX das diretrizes clínicas, para o tratamento de depressão publicados entre janeiro de 2011 e dezembro de 2021

País / Estudo/ Ano de publicação ou atualização	AGREE II Escores por domínios						AGREE-REX Escores por domínios		
	1. Escopo e finalidade	2. Envolvimento das partes interessadas	3. Rigor de desenvolvimento	4. Clareza de apresentação	5. Aplicabilidade	6. Independência editorial	1. Aplicabilidade clínica	2. Valores e preferências	3. Implementabilidade
Chile, Ministerio de Salud, 2013	83	76	89	94	57	17	33	29	41
Colômbia, Ministerio de Salud, 2015	100	85	86	100	96	92	72	57	67
Reino Unido, National Institute for Health and Care Excellence, 2009	89	83	84	81	71	75	87	67	75
Alemanha, Härter <i>et al.</i> , 2015	69	78	83	87	58	72	61	42	64
Peru EsSalud, 2019	72	52	82	87	39	67	67	36	50
EUA, Trangle <i>et al.</i> , 2016	96	78	81	91	72	97	55	36	50
EUA, American Psychological Association, 2019	91	67	81	80	65	83	81	44	50
EUA, Management of Major Depressive Disorder WorkingGroup, 2016	93	76	78	94	38	58	67	31	56
EUA, Kaiser Permanente Care Management Institute, 2012	83	63	76	93	46	58	54	25	33
Espanha, García-Herrera Pérez Bryan <i>et al.</i> , 2011	74	59	72	85	64	75	52	26	61
Espanha, Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults, Ministry of Health, Social Services and Equality, 2014	94	93	70	91	75	53	67	36	67
Canadá, Registered Nurses' Association of Ontario, 2016	72	74	69	80	76	86	57	42	67
EUA, Qaseem <i>et al.</i> , 2016	80	39	69	70	32	67	48	11	33
México, Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011	87	46	69	83	14	67	48	11	42
México, Secretaría del Salud, 2015	81	43	69	80	32	31	43	11	50

País / Estudo	AGREE II Escores por domínios						AGREE-REX Escores por domínios		
	1. Escopo e objetivo	2. Envolvimento das partes interessadas	3. Rigor de desenvolvimento	4. Clareza de apresentação	5. Aplicabilidade	6. Independência editorial	1. Aplicabilidade clínica	2. Valores e preferências	3. Implementabilidade
México, Secretaría del Salud, 2016	94	56	63	81	42	64	43	15	42
Singapura, Chua <i>et al.</i> , 2012	78	72	60	89	50	28	59	19	44
Austrália, Malhi <i>et al.</i> , 2015	74	63	58	78	24	67	50	22	44
Michigan Ambulatory Unipolar Depression Guideline, 2021	65	43	57	80	33	53	41	28	31
França, Driot <i>et al.</i> , 2017	69	30	56	72	11	83	35	4	33
Vários países, Bauer <i>et al.</i> , 2013	61	54	54	83	32	75	39	11	22
Canadá, Kennedy <i>et al.</i> , 2016	63	48	54	89	26	53	44	17	36
Vários países, Dua <i>et al.</i> , 2011	69	74	50	74	29	75	41	25	47
EUA, McIntyre <i>et al.</i> , 2017	87	56	48	83	32	69	39	21	33
Vários países, Bauer <i>et al.</i> , 2015	69	48	47	61	28	75	48	15	19
Malásia, Malaysian Health Technology Assessment Section, 2019	81	50	47	70	54	78	59	33	67
EUA, Gelenberg <i>et al.</i> , 2010	48	43	46	83	44	42	59	32	42
Holanda, NederlandDepressie., 2021	70	70	42	65	22	50	28	19	33
Reino Unido, Cleare <i>et al.</i> , 2015	67	57	40	69	13	58	52	22	33
Coréia, Won <i>et al.</i> , 2014	57	28	38	67	21	44	35	14	42
Finlândia, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim., 2021	50	61	36	65	40	56	44	21	50
EUA, Ruberto <i>et al.</i> , 2020	43	11	35	39	1	72	15	4	11
Canadá, CPGs and Protocols Advisory Committee, Ministry of Health, British Columbia, 2013	85	37	35	85	39	42	37	21	44
EUA, Giakoumatos and Osser, 2019	61	19	33	83	26	75	30	21	14
França, Bennabi <i>et al.</i> , 2019	72	26	31	85	10	81	20	8	25
Arábia Saudita, Okasha <i>et al.</i> , 2017	44	26	31	61	31	33	37	11	31
Vários países, Dodd <i>et al.</i> , 2018	72	31	27	57	17	25	41	22	31
Vários países, Bauer <i>et al.</i> , 2017	56	41	23	76	21	50	30	8	36
França, Bennabi <i>et al.</i> , 2019	50	33	22	65	13	67	39	26	25
Japão, Pharmacological Management Of Depression: Japanese Expert Consensus, 2020	50	31	21	59	31	56	20	24	25
África do Sul, Emsley, 2013	50	48	19	67	13	19	26	12	33

País / Estudo	AGREE II Escores por domínios						AGREE-REX Escores por domínios		
	1. Escopo 2. eobjetivo	2. Envolvimento das partes interessadas	3. Rigor de desenvolvimento	4. Clareza de apresentação	5. Aplicabilidade	6. Independência editorial	1. Aplicabilidade clínica	2. Valores e preferências	3. Implementabilidade
EUA, Connolly and Thase, 2011	63	17	17	52	13	72	15	6	14
Coréia, Wang <i>et al.</i> , 2014	56	13	17	43	6	58	19	10	36
EUA, Park and Zarate, 2019	33	22	17	50	18	31	17	13	14
Canadá, Voineskos <i>et al.</i> , 2020	44	11	15	50	10	22	15	1	17
EUA, Voytenko <i>et al.</i> , 2018	54	39	15	65	8	42	17	8	22
Polônia, Piotrowski <i>et al.</i> , 2017	54	26	15	72	25	50	33	6	14
Austrália, Bayes and Parker, 2019	46	22	14	48	7	33	11	1	11
Austrália, Malhi <i>et al.</i> , 2013	44	20	13	63	17	39	17	7	25
França, Doumy <i>et al.</i> , 2016	39	9	13	39	8	36	9	3	22
Canadá, Mulsant <i>et al.</i> , 2014	50	28	13	61	8	36	15	11	31
Polônia, Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie. Psychiatrii, 2021	52	22	12	65	36	3	24	8	31
Índia, Avasthi and Grover, 2018	70	24	12	80	36	0	22	7	31
Vários países, Möller <i>et al.</i> , 2012	28	15	12	11	10	33	19	14	25
França, Charpeaud <i>et al.</i> , 2016	33	13	10	46	10	36	13	0	19
EUA, Busch and Sandberg, 2012	46	11	10	65	15	17	19	6	25
EUA, Mathys and Mitchell, 2011	41	19	8	37	6	58	18	3	19
EUA, Taylor, 2014	41	7	8	57	8	33	22	7	33
Áustria, Gartlehner <i>et al.</i> , 2012	37	26	8	33	14	17	18	7	25
Espanha, Pereira Sanchez and Santos, 2019	54	24	6	61	8	33	15	7	22
Índia, Gautam <i>et al.</i> , 2017	39	20	6	57	15	0	22	6	25
EUA, Halaris, 2011	41	17	6	31	13	11	18	5	30
Polônia, Patejuk-Mazurek, 2017	15	6	5	43	17	0	7	1	19

AGREE II = Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation; AGREE-REX = Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation-Recommendations Excellence

Fonte: Elaboração própria (2022).

APÊNDICE H - Estratégia de busca empregada nas bases de dados

Medline (PubMed website)

```

{{{“Guideline”[Publication Type] OR Guideline as Topic”[Mesh] OR ‘Practice Guideline”[Publication Type] OR ‘Health Planes Guidelines’[Mesh]} OR ‘Clinical Protocols’[Mesh]}} OR {‘Consensus Development Conference, NIH” [Publication Type] OR {‘Consensus Development Conference, NIH” [Publication Type] OR {‘Consensus”[Mesh]}}} OR Standard of Care[Mesh] “ Guideline” Publication Type] OR ‘Guideline as Topic’[Mesh] OR ‘Practice Guideline”[Publication Type] OR ‘Health Planes Guidelines’[Mesh]} OR ‘Clinical Protocols’[Mesh]}} OR {‘Consensus Development Conference, NIH” [Publication Type] OR {‘Consensus Development Conference, NIH” [Publication Type] OR {‘Consensus”[Mesh]}}} OR Standard of Care[Mesh]}}} AND {{{Depressive Disorder [Mesh] AND Depressive Disorder, Major [Mesh] OR Depressive Disorders OR disorder, Depressive OR Disorders, Depressive OR Neurosis, Depressives OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR Neuroses, Depressive OR Depressions, Endogenous OR Endogenous Depression OR Endogenous Depressions OR Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR Syndrome, Depressive OR Syndromes, Depressive OR depression, Neurotic OR Depressions, Neurotic OR Neurotic depression OR Neurotic Depressions OR Melhancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar OR Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions}}}

```

Cochrane Library

- # 1 MeSH descriptor:[Guideline] explode all trees
- # 2 MeSH descriptor:[Consensus] explode all trees
- # 3 MeSH descriptor:[Clinical Protocols] explode all trees
- # 4 #1 OR #2 OR #3
- # 5 MeSH descriptor:[Depression] explode all trees
- #6 #4 AND #5

EMBASE

```

((practice guidel'ne/mj OR 'consensus development'/exp/mj OR 'clin'cal protocol'/mj AND ('depression'/exp) AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py AND [embase]/lim)

```

APÊNDICE I – Documentos excluídos de acordo com os critérios de elegibilidade

Referências das diretrizes clínicas excluídas	Razão para exclusão
1 - TRANGLE, M. <i>et al.</i> Adult depression in primary care. Bloomington, MN: ICSI, 2016.	Duplicata
2. AUSTIN, M. P.; HIGHET, N.; EXPERT WORKING GROUP. Mental Health Care in the Perinatal Period: Australian Clinical Practice Guideline. Melbourne, AU: Centre of Perinatal Excellence, 2017.	Duplicata
3. GRINSPUN, D.; BAJNOK I.; REY, M. Delirium, dementia, and depression in older adults: Assessment and Care. Toronto, ON: RNAO, 2016.	Duplicata
4. NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE. Delirium, Dementia, and Depression in older adults: Rockville, MD: AHRQ, 2016.	Duplicata
5. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Depression in adults: Recognition and management. Nice, 28 out. 2009. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90 . Acesso em: 30 jun. 2017.	Duplicata
6. BOLTZ, M. (ed.). Evidence-based geriatric nursing protocols for best practice. New York, NY: Springer, 2012.	Duplicata
7. Depression. University of Michigan Health System. National Guideline Clearing House (NGC):008672.	Duplicata
8. ÁLVAREZ, A. M. <i>et al.</i> GPC sobre el manejo de la depresión en el adulto. Madrid, Spain: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014.	Duplicata
9. NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE. Depression (Singapore). Rockville, MD: AHRQ, 2012. Disponível e: https://www.guideline.gov/summaries/summary/39324 . Acesso em: 19 out. 2016.	Duplicata
10. AUSTIN, M. P.; HIGHET, N.; THE EXPERT WORKING GROUP. Mental health care in the perinatal period: Australian clinical practice guideline. Melbourne, AU: Centre of Perinatal Excellence, 2017.	Duplicata
11. MCDERMOTT, B. <i>et al.</i> Clinical practice guidelines: Depression in adolescents and young adults. Melbourne, AU: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010.	Duplicata
12. MICHIGAN QUALITY IMPROVEMENT CONSORTIUM GUIDELINE. Primary care diagnosis and management of adults with depression. Detroit, MI: MQIC, 2018. Disponível em: http://mqic.org/guidelines.htm . Acesso em: 19 out. 2016.	Duplicata
13. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Depression in children and young people: identification and management in primary, community and secondary care. Leicester, UK: British Psychological Society, 2005.	Duplicata
14. MICHIGAN QUALITY IMPROVEMENT CONSORTIUM GUIDELINE. Primary care diagnosis and management of adults with depression. Detroit, MI: MQIC; 2018. Available from: http://mqic.org/guidelines.htm . Accessed October 19, 2016.	Duplicata
15. CONNOLLY, K. R.; THASE, M. E. If at first you don't succeed: A review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. Drugs , v. 71, n. 1, p. 43-64, 2011. doi:10.2165/11587620-000000000-00000.	Duplicata
16. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Common mental health disorders. Identification and pathways to care. London, UK: NICE, 2011.	Sem tratamento farmacológico
17. GRINSPUN, D.; BAJNOK, I.; REY, M. Delirium, dementia, and depression in older adults: Assessment and care. Toronto, ON: Registered Nurses' Association of Ontario, 2016.	Duplicata

18. JOFFRES, M. <i>et al.</i> Recommendations on screening for depression in adults. Canadian Medical Association Journal , v. 185, n. 9, p. 775-82, 2013. doi:10.1503/cmaj.130403.	Sem tratamento farmacológico
19. BOLTZ, M. (ed.). Evidence-based geriatric nursing protocols for best practice . New York, NY: Springer, 2012.	Duplicata
20. PATTEN, S. B. Updated CANMAT guidelines for treatment of major depressive disorder. Canadian Journal of Psychiatry , v. 61, n. 9, p. 504-505, 2016. doi:10.1177/0706743716660034.	Sem tratamento farmacológico
21. RUSH, A. J.; AARONSON, S. T.; DEMYTTENAERE, K. Difficult-to-treat depression: A clinical and research roadmap for when remission is elusive. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 53, n. 2, p. 109-118, 2019. doi:10.1177/0004867418808585.	Sem tratamento farmacológico
22. FRYE, M. A. Clinical practice: Bipolar disorder-a focus on depression. New England Journal of Medicine , v. 364, n. 1, p. 51-59, 2011.	Foco em grupos especiais
23. MALHI, G. S. <i>et al.</i> Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry , v. 49, n. 12, p. 1087-1206, 2015. doi:10.1177/0004867415617657.	Duplicata
24. ANDERSEN, B. L. <i>et al.</i> Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: An American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. Journal of Clinical Oncology , v. 32, n. 15, p. 1605-1619, 2014. doi:10.1200/JCO.2013.52.4611.	Não é o tema
25. AMERICAN MEDICAL DIRECTORS' ASSOCIATION. Guideline Summary: Depression in the long-term care setting . Columbia, MD: AMDA, 2011.	Não é o tema
26. JOFFRES, M. <i>et al.</i> Recommendations on screening for depression in adults. Canadian Medical Association Journal , v. 185, n. 9, p. 775-782, 2013. doi:10.1503/cmaj.130403.	Não é o tema
27. LI, M. <i>et al.</i> The management of depression in patients with cancer: a clinical practice guide. Journal of Oncology Practice , v. 12, n. 8, p. 747-756, 2016. doi:10.1200/JOP.2016.011072.	Não é o tema
28. OSTACHER, M. J.; TANDON, R.; SUPPES, T. Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with bipolar disorder: a novel, practical, patient-centered guide for clinicians. The Journal of Clinical Psychiatry , v. 77, n. 7, p. 920-926, 2016. doi:10.4088/JCP.15cs09841.	Não é o tema
29. PFENNIG, A. <i>et al.</i> The diagnosis and treatment of bipolar disorder: Recommendations from the current s3 guideline. Deutsches Ärzteblatt International , v. 110, n. 6, p. 92-100, 2013. doi:10.3238/arztebl.2013.0092.	Não é o tema
30. ROSENBLAT, J. D.; MCINTYRE, R. S. Treatment recommendations for DSM-5-defined mixed features. CNS Spectrums , v. 22, n. 2, p. 147-154, 2017. doi:10.1017/S1092852916000432.	Não é o tema
31. ALEXOPOULOS, G. S. Pharmacotherapy for late-life depression. The Journal of Clinical Psychiatry , v. 72, n. 1, p. e04, 2011. doi:10.4088/JCP.7085tx2cj.	Não é uma DC
32. ANDREESCU, C.; REYNOLDS, C. F. Late-life depression: Evidence-based treatment and promising new directions for research and clinical practice. Psychiatric Clinics North American , v. 34, n. 2, p. 335-355, 2011. doi:10.1016/j.psc.2011.02.005.	Não é uma DC
33. ARNOW, B. A. <i>et al.</i> The relationship between the therapeutic alliance and treatment outcome in two distinct psychotherapies for chronic depression. Journal of Consulting and Clinical Psychology , v. 81, n. 4, p. 627-638, 2013. doi:10.1037/a0031530.	Não é uma DC
34. AYUB DARGÉL, A.; MASSON, M.; HENRY, C. The RANZCP guidelines: Managing mood disorders in the real world. Australian and New Zealand Journal	Não é uma DC

of Psychiatry , v. 50, n. 12, p. 1198-1199, 2016. doi:10.1177/0004867416676373.	
35. BLAND, P. Raising standards of care for patients with depression. Practitioner , v. 255, n. 1740, p. 21-25, 2011.	Não é uma DC
36. BOFFIN, N. <i>et al.</i> Incidence, patient characteristics and treatment initiated for GP-diagnosed depression in general practice: Results of a 1-year nationwide surveillance study. Family Practice , v. 29, n. 6, p. 678-687, 2012. doi:10.1093/fampra/cms024.	Não é uma DC
37. BOHRA, H. M.; NOVAK, M. Depression in patients with chronic kidney disease. The CANNT Journal , v. 25, n. 3, p. 34-38, 2015.	Não é uma DC
38. BUSCH, F. N.; SANDBERG, L. S. Combined treatment of depression. The Psychiatric Clinics of North American , v. 35, n. 1, p. 165-179, 2012. doi:10.1016/j.psc.2011.10.002.	Não é uma DC
39. COHEN, A. The QOF, NICE, and depression. British Journal of General Practice , v. 61, n. 590, p. 549, 2011. doi:10.3399/bjgp11X593785.	Não é uma DC
40. BAUMANN, S. <i>et al.</i> SASOP treatment guidelines for psychiatric disorders: Eminence or evidence based? South African Journal of Psychiatry , v. 20, n. 2, p. a529, 2019. doi:10.4102/sajpsychiatry.v20i2.529.	Não é uma DC
41. COSGROVE, L. <i>et al.</i> The American Psychiatric Association's Guideline for Major Depressive Disorder. Psychotherapy and Psychosomatics , v. 81, n. 3, p. 186-188, 2012. doi:10.1159/000335523.	Não é uma DC
42. CUIJPERS, P. Effective therapies or effective mechanisms in treatment guidelines for depression? Depress Anxiety , v. 30, n. 11, p. 1055-1057, 2013. doi:10.1002/da.22205.	Não é uma DC
43. CUIJPERS, P. Combined pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of mild to moderate major depression? JAMA Psychiatry , v. 71, n. 7, p. 747-748, 2014. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.277.	Não é uma DC
44. COTEAU, P. A.; BYRNE, C. D.; RUSSELL, V. The HSE/ICGP guidelines on the management of depression and anxiety disorders in primary care. Irish Medical Journal , v. 105, n. 7, p. 251, 2012.	Não é uma DC
45. DESSEILLES, M. <i>et al.</i> Assessing the adequacy of past antidepressant trials: a clinician's guide to the antidepressant treatment response questionnaire. The Journal of Clinical Psychiatry , v. 72, n. 8, p. 1152-1154. doi:10.4088/JCP.11ac07225.	Não é uma DC
46. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Diagnosing, screening, and monitoring depression in the elderly: A Review of guidelines. Ottawa, ON: CADTH, 2015.	Não é uma DC
47. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Antidepressants in elderly patients with major and minor depression: A review of clinical effectiveness and guidelines. Ottawa, ON: CADTH, 2015.	Não é uma DC
48. GENSICHEN, J. <i>et al.</i> Germany's national clinical practice guideline (S3) for unipolar depression - What is important for family practice? Zeitschrift fur Allgemeinmedizin , v. 87, n. 5, p. 223- 230, 2011. doi:10.3238/zfa.2011.0223.	Não é uma DC
49. GEOFFROY, P. A.; BELLIVIER, F. The RANZCP mood disorders guidelines: An easy step-by-step toolbox for daily practice. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 50, n. 10, p. 1014-1017, 2016. doi:10.1177/0004867416667829.	Não é uma DC
50. GITLIN, M. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical guidelines for mood disorders: Kudos and quarrels. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 50, n. 10, p. 937-938, 2016. doi:10.1177/0004867416668038	Não é uma DC

51. GROBLER, G. An overview of depression treatment guidelines. Abstracts 2nd African College of Neuropsychopharmacology Congress 30-31 July 2016 Stellenbosch, Western Cape, South Africa. Acta Neuropsychiatry , v. 28, n. s3, p. 1-15, 2016. doi:10.1017/neu.2016.37.	Não é uma DC
52. HEILMANN, K. E. <i>et al.</i> Treating late life depression with Antidepressants-A summary of recommendations in international guidelines. Fortschritte der Neurologie-psychiatrie , v. 83, n. 7, p. 381-391, 2015. doi:10.1055/s-0035-1553315.	Não é uma DC
53. HORGAN, D.; DODD, S. Combination antidepressants: Use by GPs and psychiatrists. Australian Family Physician , v. 40, n. 6, p. 397-400, 2011.	Não é uma DC
54. KASPER, S. Editorial. The World Journal of Biological Psychiatry , v. 14, n. 5, p. 333, 2013. doi:10.3109/15622975.2013.819703.	Não é uma DC
55. KENDALL, T. <i>et al.</i> Guidelines in mental health - national and international perspectives. International Review of Psychiatry , v. 23, n. 4, p. 314-317, 2011. doi:10.3109/09540261.2011.607431.	Não é uma DC
56. KONGSUK, T. Clinical Practice Guideline Major Depressive Disorder for General Practitioners. Value in Health , v. 16, n. 7, p. A695, 2013. doi:10.1016/j.jval.2013.08.2091.	Não é uma DC
57. KURIAN, B. T.; GRANNEMANN, B.; TRIVEDI, M. H. Feasible evidencebased strategies to manage depression in primary care. Current Psychiatry Reports , v. 14, n. 4, p. 370-375, 2012. doi:10.1007/s 11920-0120290-y.	Não é uma DC
58. LAUX, G. Update treatment of depression - S3 Guideline, internet- based psychotherapy, antidepressants and driving ability. Nervenheilkunde , v. 35, n. 10, p. 691-696, 2016. doi:10.1055/s- 0037- 1616433.	Não é uma DC
59. LEADHOLM, A. K. K. <i>et al.</i> The treatment of psychotic depression: is there consensus among guidelines and psychiatrists? Journal of Affective Disorders , v. 145, n. 2, p. 214-220, 2013. doi:10.1016/j.jad.2012.07.036.	Não é uma DC
60. MALHI, G.; OAKLEY-BROWNE, M.; HAY, P. Clinical practice guidelines project (CPG project) overview. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 49, supl. 1, p. 30, 2015. doi:10.1177/0004867415578344.	Não é uma DC
61. MANNING, J. S.; JACKSON, W. Clay. Providing guideline-concordant assessment and monitoring for major depression in primary care. The Journal of Clinical Psychiatry , v. 76, n. 1, p. 26450, 2015. doi:10.4088/JCP.13013tx7c.	Não é uma DC
62. MATHYS, M.; MITCHELL, B. G. Targeting treatment-resistant depression. Journal of Pharmacy Practice , v. 24, n. 6, p. 520-533, 2011. doi:10.1177/0897190011426972.	Não é uma DC
63. MORRIS, D. W.; TRIVEDI, M. H. Measurement-based care for unipolar depression. Current Psychiatry Reports , v. 13, n. 6, p. 446-458, 2011. doi:10.1007/s11920-011-0237-8.	Não é uma DC
64. NELSON, J. C. Foreword. CNS Drugs , v. 27, supl. 1, p. 3-4, 2013. doi:10.1007/s40263-012-0027-9.	Não é uma DC
65. NUTT, D. J. Highlights of the international consensus statement on major depressive disorder. The Journal of Clinical Psychiatry , v. 72, n. 6, p. e21, 2011. doi:10.4088/JCP.9058tx2c.	Não é uma DC
66. OGASAWARA, K.; OZAKI, N. Review of the new treatment guideline for major depressive disorder by the Japanese Society of Mood Disorders. Brain and Nerve , v. 64, n. 10, p. 1159-1165, 2012. Japanese.	Não é uma DC
67. OLDHAM, J. Fine-tuning our treatment strategies. Journal of Psychiatric Practice , v. 17, n. 3, p. 157, 2011. doi:10.170097/01.pra.0000398408.13750.8d.	Não é uma DC
68. PAI, N. Are the Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists	Não é uma DC

clinical practice guidelines for mood disorders meeting the needs of clinicians? Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 50, n. 10, p. 1015-1016, 2016. doi:10.1177/0004867416667828.	
69. PATKAR, A. A.; PAE, C-U. Atypical antipsychotic augmentation strategies in the context of guideline-based care for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs , v. 27, supl. 1, p. S29-S37, 2013. doi:10.1007/s40263-012-0031-0.	Não é uma DC
70. RAWLINS, M. Ten years of NICE mental health guidelines. International Review of Psychiatry , v. 23, n. 4, p. 311-313, 2011. doi:10.3109/09540261.2011.606804.	Não é uma DC
71. REISDORF, S. Revision of the national health care guidelines on unipolar depression. Medice Monatss Pharmacy , v. 39, n. 4, p. 171-172, 2016.	Não é uma DC
72. ROBERGE, P. <i>et al.</i> A provincial adaptation of clinical practice guidelines for depression in primary care: A case illustration of the ADAPTE method. Journal of Evaluation in Clinical Practice , v. 21, n. 6, p. 1190-1198, 2015. doi:10.1111/jep.12404.	Não é uma DC
73. SCHUKLENK, U.; VATHORST, S. V. D. Treatment-resistant major depressive disorder and assisted dying. Journal of Medical Ethics , v. 41, n. 8, p. 577-583, 2015. doi:10.1136/medethics-2014-102458.	Não é uma DC
74. SCHULTE-KÖRNE, G.; KRICK, K. In reply. Deutsches Ärzteblatt International , v. 111, n. 18, p. 330, 2014. doi:10.3238/arztebl.2014.0330c.	Não é uma DC
75. TOMBA, E.; FAVA, G. A. Treatment selection in depression: The role of clinical judgment. The Psychiatric Clinics of North American , v. 35, n. 1, p. 89-98, 2012. doi:10.1016/j.psc.2011.11.003.	Não é uma DC
76. TREUER, T. <i>et al.</i> Use of antidepressants in the treatment of depression in Asia: guidelines, clinical evidence, and experience revisited. Asia-Pacific Psychiatry , v. 5, n. 4, p. 219-230, 2013. doi:10.1111/appy.12090.	Não é uma DC
77. TUNDO, A. <i>et al.</i> Short-term antidepressant treatment of bipolar depression: Are ISBD recommendations useful in clinical practice? Journal of Affective Disorders , v. 171, p. 155-160, 2015. doi:10.1016/j.jad.2014.09.019.	Não é uma DC
78. VAN AVENDONK, M. <i>et al.</i> Summary of the Dutch College of General Practitioners' practice guideline "Depression". Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde , v. 156, n. 38, p. A5101-A5101, 2012.	Não é uma DC
79. VINBERG, M.; LEVINSEN, M. F.; KESSING, L. V. Treatment-resistant depression is treatable. Ugeskrift for Laeger , v. 173, n. 9, p. 651-654, 2011.	Não é uma DC
80. WANG, H. R. <i>et al.</i> Korean medication algorithm for depressive disorder: comparisons with other treatment guidelines. Psychiatry Investigation , v. 11, n. 1, p. 1-11, 2014. doi:10.4306/pi.2014.11.1.1.	Não é uma DC
81. WON, E. <i>et al.</i> Evidence-based, pharmacological treatment guideline for depression in Korea, revised edition. Journal of Korean Medical Science , v. 29, n. 4, p. 468-484, 2014. doi:10.3346/jkms.2014.29.4.468.	Não é uma DC
82. XIANG, Y. T. <i>et al.</i> Prescribing patterns of antidepressants, antipsychotics and mood stabilizers in bipolar patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental , v. 27, n. 6, p. 626-631, 2012. doi:10.1002/hup.2262.	Não é uma DC
83. YANG, J. <i>et al.</i> Experiences and barriers to implementation of clinical practice guideline for depression in Korea. BMC Psychiatry , v. 13, n. 1, p. 1-8, 2013. doi:10.1186/1471244X-13 - 150.	Não é uma DC
84. ZIMMERMAN, M. Symptom severity and guideline-based treatment recommendations for depressed patients: implications of DSM-5's potential recommendation of the PHQ-9 as the measure of choice for depression severity. Psychotherapy and Psychosomatics , v. 81, n. 6, p. 329-332, 2012.	Não é uma DC

doi:10.1159/000342262.	
85. ZIMMERMAN, M. <i>et al.</i> How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? The Journal of Clinical Psychiatry , v. 73, n. 10, p. 1287-1291, 2012. doi:10.4088/JCP.12m07775.	Não é uma DC
86. MALHI, G. S. <i>et al.</i> Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. The Medical Journal of Australia , v. 208, n. 4, p. 175-180, 2018. doi:10.5694/mja17.00659.	Não é uma DC
87. Evidence-Based clinical practice guidelines for depression in adults on Traditional Korean Medicine, 2016.	Não encontrado
88. SCHNEIDER, F.; HÄRTER, M.; SCHORR, S. (eds.). S3-leitlinie/nationale versorgungs leitlinie unipolare depression . German: Springer-Verlag, 2015.	Não foram publicadas em Inglês, Português ou Espanhol
89. Depression . Adapted Evidence-based Guideline. Ucraina, 2014. Аенпеція. АганТОВаНіаКалІнінНіаНіаСіаТіаНІОВа. In Ukrainian.	Não foram publicadas em Inglês, Português ou Espanhol
90. Depressive Disorder. Depressie (M44), 2012. In Dutch.	Não foram publicadas em Inglês, Português ou Espanhol
91. HERRMANN, M.; GENSICHEN, J. Guidelines in general practice: The example depression. Psychiatrie , v. 66, n. 6, p. 119-124, 2015.	Não foram publicadas em Inglês, Português ou Espanhol
92. KUROKI, T.; TANAKA, T. Threshold of application of antidepressant drugs for treatment of depressive disorder. Psychiatria et Neurologia Japonica , v. 117, n. 4, p. 269-276, 2015. Japanese.	Não foram publicadas em Inglês, Português ou Espanhol
93. SEMBA, J. Proper use of novel antidepressants in psychiatric clinical practice. Psychiatria et Neurologia Japonica , v. 116, n. 2, p. 138-143, 2014. Japanese.	Não foram publicadas em Inglês, Português ou Espanhol
94. YAMADA, K. Evidence of treatment for depressive episodes of bipolar disorder. Psychiatria et Neurologia Japonica , v. 113, n. 9, p. 873-879, 2011. Japanese.	Não foram publicadas em Inglês, Português ou Espanhol
95. SIU, A. L. <i>et al.</i> Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA , v. 315, n. 4, p. 380-387, 2016. doi:10.1001/jama.2015.18392.	Não foram publicadas em Inglês, Português ou Espanhol
96. THASE, M. E. Recommendations for screening for depression in adults. JAMA , v. 315, n. 4, p. 349-350, 2016. doi:10.1001/jama.2015.18406.	Não foram publicadas em Inglês, Português ou Espanhol
97. PATEJUK-MAZUREK, I. Selected antidepressants and anxiolytics: practical guidelines and case studies. Psychiatria , v. 14, n. 3, p. 135-142, 2017.	Não foram publicadas em Inglês, Português ou Espanhol
98. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. Depression in adolescents and young	Foco em grupos

adults. Melbourne, AU: NHMCRC, 2015.	especiais
99. RAYNER, L. <i>et al.</i> The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. European Journal of Cancer , v. 47, n. 5, p. 702-712, 2011. doi:10.1016/j.ejca.2010.11.027.	Foco em grupos especiais
100. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pharmacological interventions (Antidepressants) for 433 people with dementia WHO Have Associated Depression . Geneva: WHO, 2015. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/dementia/q4/en/ . Acesso em: 01 ago. 2017.	Foco em grupos especiais
101. COLQUHOUN, D. M. <i>et al.</i> Screening, referral and treatment for depression in patients with coronary heart disease. Medical Journal of Australia , v. 198, n. 9, p. 483-484, 2013. doi:10.5694/mja13.10153.	Foco em grupos especiais
102. GALICIAN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AGENCY. Clinical Practice guideline on the management of major depression in adults . Santiago de Compostela, Spain: Galician Health Technology Assessment Agency, 2008.	Versão desatualizada
103. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH. Depression . The treatment and management of depression in adults. Leicester, UK: British Psychological Society, 2010.	Versão desatualizada
104. LAM, R. W. <i>et al.</i> Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) consensus recommendations for functional outcomes in major depressive disorder. Annals of Clinical Psychiatry , v. 27, n. 2, p. 142-149, 2015.	Versão desatualizada
105. AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY. Detecting depression in older adults with dementia . Ann Arbor, MI: University of Michigan Health System, [s.d].	Versão desatualizada
106. MITCHELL, J. <i>et al.</i> Institute for Clinical Systems Improvement. Adult depression in primary care . Bloomington, MN: ICSI, 2013.	Versão desatualizada
107. GALLETLY, C. <i>et al.</i> Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry , v. 50, n. 5, p. 410-72, 2016. doi:10.1177/0004867416641195.	Versão desatualizada
108. KARYOTAKI, E. <i>et al.</i> The Long-term Efficacy of Psychotherapy, Alone or in Combination with Antidepressants, in the Treatment of Adult Major Depression . Good Clinical Practice (GCP). Brussels, Belgium: Belgian psychotherapy Health Care Knowledge Centre (KCE), 2014. Disponível em: pression_Report_0.pdf . Acesso em: 30 jun. 2017.	Foco em psicoterapia
109. GORACCI, A. <i>et al.</i> Practical guidance for prescribing trazodone extended-release in major depression. Expert Opinion Pharmacotherapy , v. 17, n. 3, p. 433-441, 2016. doi: 10.1517/14656566.2016.1133587.	Não é o tema

Fonte: Elaboração própria (2021).

**APÊNDICE J – Escores dos domínios AGREE II e AGREE-REX para DC
selecionadas para o tratamento da depressão em adultos**

País, Estudo, Ano de publicação ou atualização	Escore do domínio AGREE II (%)						Escore do domínio AGREE-REX (%)			Organização	Sistema de classificação de evidências
	1	2	3	4	5	6	1	2	3		
Chile, Ministerio de Salud, 2013	83	76	89	94	57	17	33	29	41	Governamental	GRADE
Colômbia, Ministerio de Salud, 2015	100	85	86	100	96	92	72	57	67	Governamental	GRADE
Reino Unido, National Institute for Health and Care Excellence, 2009	89	83	84	81	71	75	87	67	75	Governamental	GRADE
Alemanha, Härter <i>et al.</i> , 2015	69	78	83	87	58	72	61	42	64	Sociedade especializada	Outro método
Perú EsSalud, 2019	72	52	82	87	39	67	67	36	50	Sociedade especializada	GRADE
EUA, Trangle <i>et al.</i> , 2016	96	78	81	91	72	97	55	36	50	Consórcio	GRADE
EUA, American Psychological Association, 2019	91	67	81	80	65	83	81	44	50	Sociedade especializada	GRADE
EUA, Management of Major Depressive Disorder Working Group, 2016	93	76	78	94	38	58	67	31	56	Governamental	GRADE
EUA, Kaiser Permanente Care Management Institute, 2012	83	63	76	93	46	58	54	25	33	Sociedade especializada	GRADE
Espanha, García-Herrera Pérez Bryan <i>et al.</i> , 2011	74	59	72	85	64	75	52	26	61	Governamental	GRADE
Espanha, Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults, Ministry of Health, Social Services and Equality, 2014	94	93	70	91	75	53	67	36	67	Governamental	Outro método
Canadá, Registered Nurses' Association of Ontario, 2016	72	74	69	80	76	86	57	42	67	Sociedade especializada	Outro método
EUA, Qaseem <i>et al.</i> , 2016	80	39	69	70	32	67	48	11	33	Sociedade especializada	GRADE
México, Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011	87	46	69	83	14	67	48	11	42	Governamental	Outro método
México, Secretaría del Salud, 2015	81	43	69	80	32	31	43	11	50	Governamental	Outro método
México, Secretaría del Salud, 2016	94	56	63	81	42	64	43	15	42	Governamental	Outro método
Singapura, Chua <i>et al.</i> , 2012	78	72	60	89	50	28	59	19	44	Governamental	Outro método
Austrália, Malhi <i>et al.</i> , 2015	74	63	58	78	24	67	50	22	44	Sociedade especializada	Outro método
Michigan Ambulatory Unipolar Depression Guideline, 2021	65	43	57	80	33	53	41	28	31	Governamental	Outro método
França, Driot <i>et al.</i> , 2017	69	30	56	72	11	83	35	4	33	Autores independentes	ND

País, Estudo, Ano de publicação ou atualização	Escore do domínio AGREE II (%)						Escore do domínio AGREE-REX (%)			Organização	Sistema de classificação de evidências
	1	2	3	4	5	6	1	2	3		
	Vários países, Bauer <i>et al.</i> , 2013	61	54	54	83	32	75	39	11		
Canadá, Kennedy <i>et al.</i> , 2016	63	48	54	89	26	53	44	17	36	Sociedade especializada	Outro método
Vários países, Dua <i>et al.</i> , 2011	69	74	50	74	29	75	41	25	47	Governamental	GRADE
EUA, McIntyre <i>et al.</i> , 2017	87	56	48	83	32	69	39	21	33	Governamental	Outro método
Vários países, Bauer <i>et al.</i> , 2015	69	48	47	61	28	75	48	15	19	Sociedade especializada	Outro método
Malásia, Malaysian Health Technology Assessment Section, 2019	81	50	47	70	54	78	59	33	67	Governamental	SIGN adaptado
EUA, Gelenberg <i>et al.</i> , 2010	48	43	46	83	44	42	59	32	42	Sociedade especializada	Outro método
Holanda, Nederland Depressie., 2021	70	70	42	65	22	50	28	19	33	Sociedade especializada	ND
Reino Unido, Cleare <i>et al.</i> , 2015	67	57	40	69	13	58	52	22	33	Sociedade especializada	Outro método
Coreia, Won <i>et al.</i> , 2014	57	28	38	67	21	44	35	14	42	Governamental	ND
Finlândia, Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim, 2021	50	61	36	65	40	56	44	21	50	Sociedade especializada	Outro método
EUA, Ruberto <i>et al.</i> , 2020	43	11	35	39	1	72	15	4	11	Autores independentes	ND
Canadá, CPGs and Protocols Advisory Committee, Ministry of Health, British Columbia, 2013	85	37	35	85	39	42	37	21	44	Governamental	Outro método
EUA, Giakoumatos and Osser, 2019	61	19	33	83	26	75	30	21	14	Governamental	ND
França, Bennabi <i>et al.</i> , 2019	72	26	31	85	10	81	20	8	25	Sociedade especializada	ND
Arábia Saudita, Okasha <i>et al.</i> , 2017	44	26	31	61	31	33	37	11	31	Sociedade especializada	Outro método
Vários países, Dodd <i>et al.</i> , 2018	72	31	27	57	17	25	41	22	31	Sociedade especializada	ND
Vários países, Bauer <i>et al.</i> , 2017	56	41	23	76	21	50	30	8	36	Sociedade especializada	ND
França, Bennabi <i>et al.</i> , 2019	50	33	22	65	13	67	39	26	25	Sociedade especializada	ND
Japão, Pharmacological Management of Depression: Japanese Expert Consensus, 2020	50	31	21	59	31	56	20	24	25	Sociedade especializada	ND
África do Sul, Emsley, 2013	50	48	19	67	13	19	26	12	33	Sociedade especializada	ND
EUA, Connolly and Thase, 2011	63	17	17	52	13	72	15	6	14	Autores independentes	ND
Coreia, Wang <i>et al.</i> , 2014	56	13	17	43	6	58	19	10	36	Sociedade especializada	ND
EUA, Park and Zarate, 2019	33	22	17	50	18	31	17	13	14	Autores independentes	ND
Canadá, Voineskos <i>et al.</i> , 2020	44	11	15	50	10	22	15	1	17	Autores independentes	ND

País, Estudo, Ano de publicação ou atualização	Escore do domínio AGREE II (%)						Escore do domínio AGREE-REX (%)			Organização	Sistema de classificação de evidências
	1	2	3	4	5	6	1	2	3		
EUA, Voytenko <i>et al.</i> , 2018	54	39	15	65	8	42	17	8	22	Autores independentes	ND
Polônia, Piotrowski <i>et al.</i> , 2017	54	26	15	72	25	50	33	6	14	Sociedade especializada	ND
Austrália, Bayes and Parker, 2019	46	22	14	48	7	33	11	1	11	Autores independentes	ND
Austrália, Malhi <i>et al.</i> , 2013	44	20	13	63	17	39	17	7	25	Governamental	ND
França, Doumy <i>et al.</i> , 2016	39	9	13	39	8	36	9	3	22	Autores independentes	ND
Canadá, Mulsant <i>et al.</i> , 2014	50	28	13	61	8	36	15	11	31	Governamental	ND
Polônia, Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie. Psychiatrii, 2021	52	22	12	65	36	3	24	8	31	Autores independentes	ND
Índia, Avasthi and Grover, 2018	70	24	12	80	36	0	22	7	31	Autores independentes	ND
Vários países, Möller <i>et al.</i> , 2012	28	15	12	11	10	33	19	14	25	Sociedade especializada	ND
França, Charpeaud <i>et al.</i> , 2016	33	13	10	46	10	36	13	0	19	Autores independentes	ND
EUA, Busch and Sandberg, 2012	46	11	10	65	15	17	19	6	25	Autores independentes	ND
EUA, Mathys and Mitchell, 2011	41	19	8	37	6	58	18	3	19	Autores independentes	ND
EUA, Taylor, 2014	41	7	8	57	8	33	22	7	33	Autores independentes	ND
Áustria, Gartlehner <i>et al.</i> , 2012	37	26	8	33	14	17	18	7	25	Autores independentes	ND
Espanha, Pereira Sanchez and Santos, 2019	54	24	6	61	8	33	15	7	22	Autores independentes	ND
Índia, Gautam <i>et al.</i> , 2017	39	20	6	57	15	0	22	6	25	Autores independentes	ND
EUA, Halaris, 2011	41	17	6	31	13	11	18	5	30	Autores independentes	ND
Polônia, Patejuk-Mazurek, 2017	15	6	5	43	17	0	7	1	19	Autores independentes	ND

Domínios do AGREE II = 1. Escopo e finalidade, 2. Envolvimento das partes interessadas, 3. Rigor de desenvolvimento, 4. Clareza de apresentação, 5. Aplicabilidade, e 6 Independência editorial. Domínios do AGREE-REX = 1. Aplicabilidade Clínica, 2. Valores e preferências, e 3. Implementabilidade; DC = Diretriz clínicas; ND = não disponível; GRADE = Classificação de recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e avaliações (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations).

Fonte: Elaboração própria (2021).

REFERÊNCIAS DOS APÊNDICES

- AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. **Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts**. Washington, DC: APA, 2019. Disponível em: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2017.
- AVASTHI, A.; GROVER, S. Clinical practice CPGs for management of depression in elderly. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 60, p. S341-S362, 2018. Suppl 3. DOI <https://doi.org/10.4103/0019-5545.224474>
- BAUER, M. PFENNING, A.; SEVERUS, E. *et al.* World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) CPGs for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 14, n. 5, p. 334-385, 2013. DOI <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195>
- BAUER, M.; SEVERUS, E.; MÖLLER, H.-J. *et al.* Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 21, n. 3, p. 166-176, 2017. DOI <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1306082>
- BAUER, M.; SEVERUS, E.; KÖHLER, S. *et al.* World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) CPGs for biological treatment of unipolar depressive disorders: part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 16, n. 2, p. 76-95, 2015. DOI <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.1001786>
- BAYES, A.; PARKER, G. How to choose an antidepressant medication. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 139, n. 3, p. 280-291, 2019. DOI <https://doi.org/10.1111/acps.13001>
- BENNABI, D.; CHARPEAUD, T.; YRONDI, A. *et al.* Clinical CPGs for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French association for biological psychiatry and neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. **BioMed Central Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 262, 2019. DOI <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2237-x>
- BENNABI, D.; YRONDI, A.; CHARPEAUD, T. *et al.* Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts: the French association for biological psychiatry and neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. **BioMed Central Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 50, 2019. DOI <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2025-7>
- BRITISH COLUMBIA. **Major depressive disorder in adults: diagnosis and management** [Internet]. Victória, CA: BC, 2013. Disponível em: <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/depression-in-adults>. Acesso em: 24 jan. 2017.
- BUSCH, F. N.; SANDBERG, L.S. Combined treatment of depression. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 35, n. 1, p. 165-179, 2012. DOI <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.10.002>
- CHARPEAUD, T.; MOLIÈRE, F.; BUBROVSZKY, M. *et al.* Dépression résistante: les stratégies de l'hangement et d'association de médicaments antidépresseurs. **Presse Medicale**, v. 45, n. 3, p. 329-337, 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.02.003>

CHUA, H. C.; CHAN, L. L.; CHEE, Y. H. *et al.* **Depression** [Internet]. Singapore: Ministry of Health, 2012. Disponível em: <http://www.smj.org.sg/sites/default/files/5302/5302cpg1.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2017.

CLEARE, A.; PARIANTE, C. M.; THE CONSENSUS MEETING. Evidence-based CPGs for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British association for psychopharmacology CPGs. **Journal of Psychopharmacology**, v. 29, n. 5, p. 459-525, 2015. DOI <https://doi.org/10.1177/0269881115581093>

CONNOLLY, K. R.; THASE, M. E. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. **Drugs**, v. 71, n. 1, p. 43-64, 2011. DOI <https://doi.org/10.2165/11587620-000000000-00000>

DODD, S.; MITCHELL, P. B.; BAUER, M. *et al.* Monitoring for antidepressant-associated adverse events in the treatment of patients with major depressive disorder: an international consensus statement. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 19, n. 5, p. 330-348, 2018. DOI <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1379609>

DOUMY, O.; BENNABI, D.; EL-HAGE, W. *et al.* Dépression résistante: les stratégies de potentialisation. **Presse Medicale**, v. 45, n. 3, p. 338-349, 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.02.004>

DRIOT, D.; BISMUTH, M.; MAUREL, A. *et al.* Management of first depression or generalized anxiety disorder episode in adults in primary care: a systematic metareview. **Presse Medicale**, v. 46, n. 12, p. 1124-1138, 2017. Pt 1. DOI <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.010>

DUA, T.; BARBUI, C.; CLARK, N. *et al.* Evidence-based CPGs for mental, neurological, and substance use disorders in low-and middle-income countries: summary of WHO recommendations. **Public Library of Science Medicine**, v. 8, n. 11, p. e1001122, 2011. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001122>

EMSLEY, R.; FLISHER, A. J.; GROBLER, G. *et al.* The South African society of psychiatrists (SASOP) treatment CPGs for psychiatric disorders. **South African Journal of Psychiatry**, v. 19, n. 3, p. 2, 2013. DOI <https://doi.org/10.4102/sajpsychiatry.v19i3.942>

GAŁECKI P, BLIŹNIEWSKA-KOWALSKA K. Treatment-resistant depression: recommendations of the national consultant in the field of psychiatry. **Psychiatria Polska**, v. 55, n. 1, p. 7-21, 2021. DOI <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/115208>

GARCÍA-HERRERA, P. B. J. M.; NOGUERAS MORILLA, E. V.; MUÑOZ COBOS, M. *et al.* **Guía de práctica clínica para el tratamiento de la depresión en atención primaria**. Málaga: Hospital Regional Universitario "Carlos Haya", 2011.

GARTLEHNER, G.; THALER, K.; HILL, S. *et al.* How should primary care doctors select which antidepressants to administer? **Current Psychiatry Reports**, v. 14, n. 4, p. 360-369, 2012. DOI <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0283-x>

GAUTAM, S.; JAIN, A.; GAUTAM, M. *et al.* Clinical practice CPGs for the management of depression. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 59, p. S34-S50, 2017. Suppl 1. DOI <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196973>

GELENBERG, A. J. *et al.* **Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder** [Internet]. 3th ed. Washington, DC: American Psychological Association, 2010. Disponível em: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_CPGs/CPGs/mdd.pdf. Acesso em: 14 ago. 2017.

GIAKOUMATOS, C. I.; OSSER, D. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South shore program: an update on unipolar nonpsychotic depression. **Harvard Review Psychiatry**, v. 27, n. 1, p. 33-52, 2019. DOI <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000197>

HALARIS, A. A primary care focus on the diagnosis and treatment of major depressive disorder in adults. **Journal of Psychiatric Practice**, v. 17, n. 5, p. 340-350, 2011. DOI <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000405364.90043.bd>

HÄRTER, M.; SCHORR, S.; SCHNEIDER, F. (eds.). **S3-Leitlinie: nationale versorgungsleitlinie unipolare depression langfassung**. 2nd ed. Berlin: Springer, 2015. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-662-52906-5>

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN (PE). **Guía de práctica clínica para el tamizaje y el manejo del episodio depresivo leve en el primer nivel de atención** [Internet]. Lima: EsSalud, 2019. Disponível em: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_Depresion_V_Extensa.pdf. Acesso em: 30 jun. 2017.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. **Guía de práctica clínica gpc: diagnóstico y tratamiento de la depresión en el adulto mayor en el primer nivel de atención**. Ciudad de México: IMSS, 2011.

KAISER PERMANENTE CARE MANAGEMENT INSTITUTE. **Diagnosis and treatment of depression in adults**: 2012 clinical practice guideline. Oakland, CA: KPCMI, 2012.

KENNEDY, S. H.; LAM, R. W.; MCINTYRE, R. S. *et al.* Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT), 2016, clinical CPGs for the management of adults with major depressive disorder: section 3: pharmacological treatments. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 540-560, 2016. DOI <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>

MALAYSIAN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT SECTION. **Management of major depressive disorder**. 2nd ed. Putrajaya: Ministry of Health, 2019.

MALHI, G. S.; BASSETT, D.; SINGH, A. B. Royal Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical practice CPGs for mood disorders. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 49, n. 12, p. 1087-1206, 2015. DOI <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>

MALHI, G. S.; HITCHING, R.; BERK, M. *et al.* Pharmacological management of unipolar depression. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 127, n. 443, p. 6-23, 2013. Suppl. DOI <https://doi.org/10.1111/acps.12122>

MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WORKING GROUP. **VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder**. 3rd ed. Washington, DC: US Department of Veterans Affairs, US Department of Defense, 2016.

MATHYS, M.; MITCHELL, B.G. Targeting treatment-resistant depression. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 24, n. 6, p. 520-533, 2011. DOI <https://doi.org/10.1177/0897190011426972>

MCINTYRE, R. S.; SUPPES, T.; TANDON, R. *et al.* Florida best practice psychotherapeutic medication CPGs for adults with major depressive disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 78, n. 6, p. 703-713, 2017. DOI <https://doi.org/10.4088/JCP.16cs10885>

MINISTERIO DE SALUD (CL). **Depresión em personas de 15 años y más** [Internet]. Santiago: Minsal, 2013. Disponível em: www.minsal.cl. Acesso em: 20 set. 2019.

MINISTERIO DE SALUD (COL). **Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos**: atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente: guía de práctica clínica. Bogotá: Minsalud, 2017. Disponible em:

<http://www.iets.org.co/reportesiets/Documentacion%20Reportes/Gu%C3%ADa.Completa.Depresion.2013.pdf>. Acceso em: 30 jun. 2017.

MÖLLER, H. J.; BITTER, I.; BOBES, J. *et al.* Position statement of the European psychiatric association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. **European Psychiatry**, v. 27, n. 2, p. 114-128, 2012. DOI <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.08.002>

MULSANT, B. H.; BLUMBERGER, D. M.; ISMAIL, Z. *et al.* A systematic approach to pharmacotherapy for geriatric major depression. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 30, n. 3, p. 517-534, 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.05.002>

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Depression in adults**: recognition and management. [London]: NICE, 2009. Disponible em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidenc>. Acceso em: 30 jun. 2017.

NHG-WERKGROEP. **Depressie**: version 3.1 [Under review; Internet]. Disponible em: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/depressie>. Acceso em: 18 mar. 2021.

OKASHA, A.; ALKHADHARI, S.; AL SHARQI, A. *et al.* Arab treatment guidelines for the management of major depressive disorder. **The Arab Journal of Psychiatry**, v. 28, n. 2, p. 97-117, 2017. DOI <https://doi.org/10.12816/0041709>

PARK, L.T.; ZARATE, C. A. JR. Depression in the primary care setting. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 6, p. 559-568, 2019. DOI <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1712493>

PATEJUK-MAZUREK, I. Selected antidepressants and anxiolytics: practical guidelines and case studies. **Psychiatria** [Internet]. v. 14, n. 3, p. 135-142, 2017. Polish. Disponible em: <https://journals.viamedica.pl>. Acceso em: 24 jun. 2017.

PEREIRA S.V.; MOLERO S. P. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la depresión. **Medicine**, v. 12, n. 86, p. 5070-5074, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.09.015>

PIOTROWSKI, P.; GONDEK, T. M.; RYMASZEWSKA, J. *et al.* Guidelines of the Polish psychiatric association: wroclaw division, the Polish society of family medicine and the college of family physicians in Poland for diagnosis and treatment of depressive disorders in primary health care. **Family Medicine and Primary Care Review**, v. 19, n. 3, p. 335-346, 2017. DOI <https://doi.org/10.5114/fmpcr.2017.69300>

QASEEM, A.; BARRY, M.J.; KANSAGARA, D. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 5, p. 350-359, 2016. DOI <https://doi.org/10.7326/M15-2570>

REGISTERED NURSES' ASSOCIATION OF ONTARIO. **Delirium, dementia, and depression in older adults**: assessment and care. 2nd ed. Toronto, ON: RNAO, 2016.

RUBERTO, V. L.; JHA, M. K.; MURROUGH, J. W. Pharmacological treatments for patients with treatment-resistant depression. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 6, p. 116, 2020. DOI <https://doi.org/10.3390/ph13060116>

SAKURAI, H.; UCHIDA, H.; KATO, M. *et al.* Pharmacological management of depression: Japanese expert consensus. **Journal of Affective Disorders**, v. 266, p. 626-632, 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.149>

SECRETARÍA DE SALUD (MX). **Diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo en el adulto** [Internet]. Ciudad de México: Secretaría de Salud, 2015. Disponible em: www.imss.gob.mx. Acceso em: 1 jul. 2019.

SECRETARÍA DE SALUD (MX). **Diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo en el adulto**: México intervenciones de enfermería para la detección, atención y control de la depresión en el adulto mayor en los tres niveles de atención [Internet]. Ciudad de México: Secretaría de Salud, 2016. Disponible em: www.imss.gob.mx. Acceso em: 1 jul. 2019.

SUOMALAINEN, L. D. **Depression** [Internet]. Disponible em: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50023>. Acceso em: 18 set. 2021.

TAYLOR, W. D. Depression in the elderly. **The New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 13, p. 1228-1236, 2014. DOI <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1402180>

TRANGLE, M.; GURSKY, J.; HAIGHT, R. *et al.* **Depression in primary care** [Internet]. Bloomington, MN: ICSI; updated March, 2016. Disponible em: https://www.icsi.org/CPGsmore/catalog_CPGs_and_more/catalog_CPGs/catalog_behavioral_health_CPGs/depression. Acceso em: 30 jun. 2017.

UNIPOLAR DEPRESSION GUIDELINE TEAM. **Ambulatory unipolar depression guideline** [Internet]. Ann Arbor, MI: UMHS; c2021. Disponible em: <http://michmed-clinical.policystat.com/policy/8093108/>. Acceso em: 30 jun. 2017.

VOINESKOS, D.; DASKALAKIS, Z.J.; BLUMBERGER, D.M. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 16, p. 221-234, 2020. DOI <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>

VOYTENKO, V.; NYKAMP, L.; ACHTYES, E. *et al.* Evidence-based practice guideline for the treatment of adult patients with depressive disorders: part I: psychiatric management. **Psychiatria i Psychologia Kliniczna**, v. 18, n. 3, p. 234-241, 2018. DOI <https://doi.org/10.15557/PIPK.2018.0029>

WANG, H.R.; BAHB, W.-M.; PARK, Y.-M. *et al.* Korean medication algorithm for depressive disorder: comparisons with other treatment CPGs. **Psychiatry Investigation**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2014. DOI <https://doi.org/10.4306/pi.2014.11.1.1>

WON, E.; HAN, K. M.; SUNG, S. H. *et al.* Evidence-based, pharmacological treatment guideline for depression in Korea, revised edition. **Journal Korean Medical Science**, v. 29, p. 468-484, 2014. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.4.468>.

WORKING GROUP OF THE CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF DEPRESSION IN ADULTS (ES). **Guideline on the management of depression in adults**. [Madrid]: Ministry of Health, Social Services and Equality, 2014.