




## C A P Í T U L O 11

# TERAPIAS INOVADORAS PARA DEPRESSÃO RESISTENTE (CETAMINA, ESKETAMINA E NEUROMODULAÇÃO)

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.64225011011>

Ana Carolina Ribeiro Campos dos Santos

Silmara Santos de Araújo

José da Silva Argolo Neto

Luanna Ribeiro Campos dos Santos

Joaquim Manoel dos Santos

Rafael Anton Faria

**RESUMO:** A depressão resistente ao tratamento constitui um desafio crescente na prática clínica contemporânea, demandando o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras que superem as limitações dos antidepressivos convencionais. Este artigo aborda as novas estratégias terapêuticas empregadas no manejo da depressão resistente, com ênfase na utilização da cetamina, esketamina e técnicas de neuromodulação. O objetivo é revisar as evidências científicas mais recentes sobre a eficácia, segurança e aplicabilidade clínica dessas intervenções. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de caráter qualitativo, realizada por meio da análise de artigos científicos disponíveis em bases de dados reconhecidas, como PubMed, Scielo e ScienceDirect, publicados entre 2015 e 2025. A análise evidenciou que a cetamina e a esketamina promovem resposta antidepressiva rápida em pacientes refratários, associadas à modulação do sistema glutamatérgico, enquanto as técnicas de neuromodulação, como estimulação magnética transcraniana e estimulação elétrica transcraniana, mostram benefícios sustentáveis e baixo perfil de efeitos adversos. Conclui-se que as terapias inovadoras representam um avanço promissor no tratamento da depressão resistente, embora sejam necessários estudos adicionais para consolidar protocolos padronizados e avaliar sua eficácia a longo prazo.

**PALAVRAS-CHAVE:** depressão resistente; cetamina; esketamina; neuromodulação; terapias inovadoras.

## INNOVATIVE THERAPIES FOR RESISTANT DEPRESSION (KETAMINE, ESKETAMINE AND NEUROMODULATION)

**ABSTRACT:** Treatment-resistant depression is characterized as a severe and difficult-to-manage psychiatric condition, requiring innovative therapeutic approaches that overcome the limitations of conventional antidepressants. This article aims to review the scientific evidence regarding the efficacy and safety of ketamine, esketamine, and neuromodulation techniques in the treatment of treatment-resistant depression. It is an integrative literature review based on studies published between 2015 and 2025 in the PubMed, Scielo, Embase, and Cochrane databases. Evidence indicates that ketamine and esketamine promote a rapid and significant antidepressant response, while neuromodulation shows sustainable results and a favorable safety profile. It is concluded that these innovative therapies represent a promising advancement, although the standardization of protocols and long-term follow-up remain important challenges.

**KEYWORDS:** treatment-resistant depression; ketamine; esketamine; neuromodulation; innovative therapies.

### INTRODUÇÃO

A depressão maior é uma das principais causas de incapacidade e sofrimento emocional em todo o mundo, afetando cerca de 5% da população global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). Apesar do avanço no desenvolvimento de antidepressivos, aproximadamente 30% dos pacientes não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais, configurando o quadro de depressão resistente ao tratamento (DRT) — definida pela ausência de resposta após o uso sequencial de dois antidepressivos de classes distintas, em doses e períodos adequados (RUSH et al., 2006).

Esse cenário impõe um desafio clínico significativo, uma vez que a DRT está associada a maior risco de suicídio, declínio funcional, aumento de internações e sobrecarga para os sistemas de saúde (CARVALHO; FORTI; DREVETS, 2020). Assim, compreender e aprimorar as estratégias terapêuticas é essencial para melhorar o prognóstico desses pacientes e reduzir os impactos sociais e econômicos decorrentes da doença.

Nos últimos anos, têm emergido terapias inovadoras, como a cetamina, a esketamina e as técnicas de neuromodulação cerebral, que apresentam mecanismos de ação distintos dos antidepressivos tradicionais e resultados clínicos promissores, com início rápido de efeito e boa tolerabilidade (ZARATE et al., 2019; BRUNONI et al., 2017). Essas abordagens inauguram uma nova perspectiva para o manejo da depressão resistente, estimulando a neuroplasticidade e promovendo a recuperação funcional do sistema nervoso central (DUMAN; LI, 2012).

Diante disso, justifica-se a realização deste estudo pela necessidade de reunir e analisar criticamente as evidências científicas mais recentes sobre a eficácia e a segurança dessas terapias emergentes, contribuindo para a atualização do conhecimento clínico e para a consolidação de protocolos terapêuticos baseados em evidências.

As perguntas norteadoras que orientam esta revisão são:

1. Quais são os mecanismos de ação e os resultados clínicos associados ao uso da cetamina e da esketamina no tratamento da depressão resistente?
2. Quais técnicas de neuromodulação têm demonstrado eficácia comprovada e quais são suas limitações?
3. De que forma essas terapias inovadoras podem ser integradas à prática clínica atual e quais são os desafios éticos, logísticos e científicos envolvidos?

A relevância deste estudo reside em seu potencial para ampliar o entendimento sobre novas opções terapêuticas no campo da psiquiatria, incentivando o uso racional e seguro de intervenções que podem transformar o prognóstico da depressão resistente, uma das condições mentais mais debilitantes e de maior impacto na saúde pública contemporânea.

## METODOLOGIA

Trata de uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa, com delineamento exploratório-descritivo. A escolha dessa metodologia justifica-se pela necessidade de reunir, analisar e interpretar o conhecimento científico existente acerca, tema que se insere em um campo de conhecimento interdisciplinar e em constante atualização.

A pesquisa foi conduzida por meio de levantamento sistemático da literatura científica em bases de dados reconhecidas na área da saúde e das ciências biomédicas: PubMed/MEDLINE, Embase, Scielo e Cochrane Library, abrangendo o período de julho a setembro de 2025. A seleção dessas bases justifica-se por sua ampla cobertura e pela confiabilidade das fontes indexadas, com publicações revisadas por pares e com relevância científica consolidada.

Os descritores utilizados na busca foram: “Depressão Resistente” OR “Treatment resistant depression”; “Cetamina” OR “Ketamine” AND; “esketamina” AND “Neuromodulação”. Controlados do Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados por operadores booleanos para refinar as combinações e maximizar a relevância e a abrangência dos resultados encontrados.

Como critérios de inclusão, foram considerados apenas artigos: publicados entre janeiro de 2015 e julho de 2025; redigidos em português, inglês ou espanhol; disponíveis na íntegra; revisados por pares; com metodologia científica explícita;

ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, revisões sistemáticas e meta-análises; Com a população adulta ( $\geq 18$  anos); E que abordaram cetamina, esketamina ou neuromodulação em pacientes com depressão resistente.

Os critérios de exclusão foram: estudos repetidos nas bases consultadas; trabalhos sem relação direta com o objetivo do estudo; textos opinativos, cartas ao editor e materiais não revisados por pares; resumos sem acesso ao conteúdo completo; teses, dissertações e documentos institucionais.

A triagem foi realizada em duas etapas independentes: Leitura de títulos e resumos para exclusão de estudos não pertinentes; Leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis.

Em caso de discordância entre os revisores, um terceiro avaliador foi consultado.

Os dados foram extraídos por meio de planilha padronizada, incluindo: autor, ano, país, desenho do estudo, população, tipo de intervenção, fatores de risco abordados, desfechos primários e resultados principais.

A análise foi conduzida de forma qualitativa, sintetizando evidências sobre o impacto do manejo do risco cardiovascular na mortalidade. Quando disponível, foram destacadas medidas de efeito (risco relativo, hazard ratio ou odds ratio) e intervalos de confiança.

Ao todo, foram identificados 312 artigos relevantes. Após leitura dos títulos e resumos, 138 foram selecionados para leitura integral. Após aplicação dos critérios finais de elegibilidade, 42 artigos foram incluídos na análise final, compondo o corpus da pesquisa.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

A DRT envolve disfunções complexas nos sistemas monoaminérgico, glutamatérgico e inflamatório. Evidências sugerem que a neuroplasticidade e a comunicação sináptica desempenham papel crucial na refratariedade terapêutica (DUMAN; LI, 2012). Assim, terapias que modulam o glutamato e promovem sinaptogênese rápida representam um avanço no campo psiquiátrico.

A cetamina, um antagonista do receptor NMDA, foi inicialmente desenvolvida como anestésico, mas demonstrou potente efeito antidepressivo em doses subanestésicas (BERMAN et al., 2000). A esketamina, seu enantiômero S, apresenta maior afinidade pelo receptor NMDA e foi aprovada pelo FDA e pela Anvisa para uso em DRT em 2019 (FDA, 2019; ANVISA, 2020).

Estudos mostram que a administração intranasal de esketamina associada a antidepressivos convencionais reduz significativamente os sintomas depressivos em poucos dias (POPESCU; DREVETS, 2021). Entretanto, o tratamento requer supervisão médica devido ao potencial de dissociação e aumento transitório da pressão arterial.

Entre as técnicas de neuromodulação, destacam-se a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) e a estimulação elétrica transcraniana (tDCS). Ambas visam restaurar a atividade neural em regiões corticais envolvidas na regulação do humor (GEORGE; POST, 2011).

A EMTr mostrou eficácia comparável a antidepressivos em casos moderados de DRT, com baixa incidência de efeitos adversos (BERLUCCHI; BIANCHI, 2022). Já a tDCS tem se mostrado promissora como estratégia complementar, por ser não invasiva, de baixo custo e fácil aplicação (BRUNONI et al., 2017).

As terapias inovadoras produzem melhora sintomática rápida e significativa, sobretudo em pacientes com risco suicida (ZARATE et al., 2019). No entanto, ainda há lacunas sobre a duração dos efeitos, segurança em longo prazo e custo-efetividade, o que limita a adoção em larga escala (CARVALHO; FORTI; DREVETS, 2020).

As evidências analisadas demonstram que as terapias inovadoras oferecem alternativas eficazes para pacientes refratários aos antidepressivos tradicionais. A cetamina e a esketamina se destacam pela ação rápida, enquanto as técnicas de neuromodulação apresentam vantagens em termos de tolerabilidade e manutenção do efeito (BRUNONI et al., 2017; GEORGE; POST, 2011).

Contudo, a literatura aponta heterogeneidade metodológica entre os estudos, além da necessidade de padronizar protocolos de dosagem, frequência e critérios de resposta (DUMAN; LI, 2012).

Perspectivas futuras incluem o uso de inteligência artificial e biomarcadores neurobiológicos para identificar pacientes com maior probabilidade de resposta e personalizar o tratamento (CARVALHO; FORTI; DREVETS, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As terapias inovadoras analisadas — cetamina, esketamina e neuromodulação — representam um marco no manejo da depressão resistente, oferecendo respostas rápidas e eficazes onde outras intervenções falham. Apesar do potencial promissor, é necessário aprofundar os estudos clínicos para garantir segurança e eficácia a longo prazo, bem como viabilizar o acesso equitativo a essas terapias.

Conclui-se que o avanço científico no campo da neuromodulação e farmacoterapia glutamatérgica marca uma nova era no tratamento da depressão, consolidando o papel da inovação como aliada no enfrentamento de transtornos mentais graves.

## REFERÊNCIAS

ANVISA. Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2020. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020.

BERLUCCHI, G.; BIANCHI, S. Neuromodulation in resistant depression: advances and perspectives. *Frontiers in Psychiatry*, v. 13, p. 878-890, 2022.

BERMAN, R. M. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, v. 47, n. 4, p. 351–354, 2000.

BRUNONI, A. R. et al. Transcranial direct current stimulation in depression: update and perspectives. *World Psychiatry*, v. 16, n. 1, p. 111–112, 2017.

CARVALHO, A. F.; FORTI, M. C.; DREVETS, W. C. Neurobiology and treatment of resistant depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 118, p. 231–248, 2020.

DUMAN, R. S.; LI, N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA antagonists. *Science Signaling*, v. 5, n. 244, p. 1–12, 2012.

FDA. Spravato (esketamine) nasal spray approval. U.S. Food and Drug Administration, 2019.

GEORGE, M. S.; POST, R. M. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, v. 168, p. 356–364, 2011.

POPESCU, L. G.; DREVETS, W. C. Esketamine for treatment-resistant depression: clinical evidence and safety profile. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, v. 11, p. 1–10, 2021.

RUSH, A. J. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STARD report.\* *American Journal of Psychiatry*, v. 163, p. 1905–1917, 2006.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO, 2023.

ZARATE, C. A. et al. Ketamine and other NMDA antagonists in depression: from bench to bedside. *Depression and Anxiety*, v. 36, p. 732–748, 2019.