

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

## DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO: AVANÇOS EM NEUROBIOLOGIA, ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS E NOVAS FRONTEIRAS EM PSIQUIATRIA TRANSLACIONAL

DOI: 10.5281/zenodo.18013116

*Fernanda Cristina Galerani Gualtieri Parpinelli*

### RESUMO

A depressão resistente ao tratamento (DRT) constitui um dos maiores desafios da psiquiatria contemporânea, afetando aproximadamente 30% dos indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) e associando-se a elevados índices de morbimortalidade, risco aumentado de suicídio e significativo comprometimento funcional e socioeconômico. Avanços recentes em neurobiologia, neuroimagem funcional, farmacogenômica e técnicas de neuromodulação têm ampliado o entendimento da fisiopatologia da DRT, destacando o papel da disfunção glutamatérgica, alterações neuroplásticas, inflamação de baixo grau e vulnerabilidades genéticas. Paralelamente, terapias inovadoras — como cetamina/esketamina, psicodélicos serotoninérgicos e estimulação cerebral — têm demonstrado eficácia rápida e sustentada em subgrupos refratários, inaugurando um novo paradigma terapêutico centrado na psiquiatria de precisão. Esta revisão integra evidências recentes sobre mecanismos neurobiológicos, critérios

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

diagnósticos, biomarcadores emergentes e abordagens terapêuticas avançadas, discutindo as implicações clínicas, limitações e perspectivas futuras para o manejo da DRT sob a ótica da psiquiatria translacional.

**Palavras-chave:** depressão resistente ao tratamento; neuroplasticidade; glutamato; cetamina; psicodélicos; neuromodulação; psiquiatria de precisão; biomarcadores.

## ABSTRACT

Treatment-resistant depression (TRD) remains one of the most challenging conditions in contemporary psychiatry, affecting approximately 30% of individuals with major depressive disorder (MDD) and contributing substantially to morbidity, suicide risk, and long-term functional impairment. Recent advances in neurobiology, functional neuroimaging, pharmacogenomics, and neuromodulation have deepened the understanding of TRD, highlighting the roles of glutamatergic dysfunction, impaired neuroplasticity, low-grade inflammation, and genetic vulnerability. In parallel, innovative therapeutic strategies — including ketamine/esketamine, serotonergic psychedelics, and brain stimulation techniques — have demonstrated rapid and sustained antidepressant effects in refractory populations, marking a paradigm shift toward precision psychiatry. This review synthesizes current evidence on neurobiological mechanisms, diagnostic criteria, emerging biomarkers, and advanced therapeutic approaches, discussing clinical implications, limitations, and future directions within a translational neuroscience framework.

**Keywords:** treatment-resistant depression; neuroplasticity; glutamate; ketamine; psychedelics; neuromodulation; precision psychiatry; biomarkers.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

## INTRODUÇÃO

A depressão resistente ao tratamento (DRT) representa um dos maiores desafios da psiquiatria contemporânea e um problema crescente de saúde pública. Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, estima-se que 20% a 30% dos indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) não apresentem resposta adequada após duas tentativas terapêuticas otimizadas, configurando um quadro de refratariedade associado a substancial morbidade, risco aumentado de suicídio, redução da expectativa de vida e significativo comprometimento funcional, ocupacional e social. A DRT também impõe elevado impacto econômico aos sistemas de saúde, decorrente de hospitalizações recorrentes, absenteísmo, incapacidade laboral e aumento da utilização de recursos de alta complexidade.

O entendimento atual da DRT ultrapassa a concepção clássica de falha aos antidepressivos e envolve múltiplos mecanismos fisiopatológicos interligados. Evidências recentes demonstram que alterações na neurotransmissão glutamatérgica, redução da neuroplasticidade, hiperatividade inflamatória sistêmica, disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, vulnerabilidades genéticas e epigenéticas, além de fatores ambientais e psicossociais, contribuem para a persistência dos sintomas depressivos e para a baixa responsividade ao tratamento convencional. Estudos de neuroimagem funcional reforçam o papel de circuitos frontolímbicos disfuncionais, especialmente no córtex pré-frontal dorsolateral, giro do cíngulo anterior e redes de processamento emocional.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Nesse contexto, terapias inovadoras vêm transformando o manejo da DRT. Intervenções com ação rápida, como cetamina e esketamina, revolucionaram o paradigma farmacológico ao oferecer melhora sintomática em horas ou dias, mesmo em indivíduos previamente refratários. Do mesmo modo, técnicas de neuromodulação — como estimulação magnética transcraniana (EMT), estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e estimulação cerebral profunda (DBS) — ampliaram as possibilidades terapêuticas ao modular circuitos neurais disfuncionais. Além disso, psicodélicos serotoninérgicos, terapia psicodélica assistida, estratégias de farmacogenômica e abordagens de psiquiatria de precisão emergem como promissoras alternativas no manejo de populações resistentes.

Apesar desses avanços, permanecem importantes lacunas clínicas e científicas: ausência de biomarcadores validados para prever resposta terapêutica, heterogeneidade diagnóstica, dificuldade em distinguir pseudoresistência de verdadeira refratariedade, limitações de acesso a terapias avançadas e ausência de diretrizes padronizadas para a escolha de intervenções baseadas no perfil biológico do paciente.

Diante desse cenário, torna-se fundamental compreender de forma integrada os mecanismos neurobiológicos da DRT, os critérios diagnósticos contemporâneos, a classificação fenotípica emergente, as opções terapêuticas inovadoras e os desafios práticos que influenciam a tomada de decisão clínica. Esta revisão busca sintetizar os avanços recentes, discutir evidências robustas e apontar perspectivas futuras dentro do campo da psiquiatria translacional e da medicina personalizada.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

## METODOLOGIA

Esta revisão narrativa foi conduzida entre janeiro de 2024 e janeiro de 2025, seguindo as recomendações SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles) e diretrizes metodológicas adaptadas do PRISMA para revisões não sistemáticas. O objetivo central foi sintetizar avanços contemporâneos sobre fisiopatologia, biomarcadores emergentes e terapias inovadoras aplicadas à depressão resistente ao tratamento (DRT).

### 1. Estratégia de busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases:

- PubMed/MEDLINE
- Embase
- PsycINFO
- Scielo
- Web of Science
- Cochrane Library

Foram utilizados descritores MeSH e DeCS combinados com operadores booleanos:

- “treatment-resistant depression”

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- AND “neurobiology”
- OR “glutamate”
- OR “neuroplasticity”
- AND “ketamine” OR “esketamine”
- AND “psychedelics”
- AND “neuromodulation”
- AND “biomarkers”
- AND “precision psychiatry”

Termos livres adicionais incluíram: *TRD, rapid-acting antidepressants, functional connectivity, inflammation, pharmacogenomics, brain stimulation e translational psychiatry*.

## 2. Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos que atendiam aos seguintes critérios:

- publicados entre 2015 e 2025;
- estudos originais (ensaios clínicos, coortes, estudos neurobiológicos);
- revisões sistemáticas e meta-análises;
- guidelines psiquiátricos (APA, CANMAT, NICE);

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- ensaios clínicos envolvendo cetamina/esketamina, EMT, ETCC, DBS e psicodélicos;
- estudos de neuroimagem funcional e biomarcadores moleculares;
- estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

## 3. Critérios de exclusão

Foram excluídos:

- relatos de caso isolados;
- estudos pré-clínicos sem aplicabilidade translacional;
- artigos sem revisão por pares;
- estudos com amostra insuficiente (< 20 participantes);
- publicações redundantes ou com metodologia inadequada;
- textos incompletos ou inacessíveis na íntegra.

## 4. Processo de seleção

A busca inicial identificou aproximadamente XXX artigos (podemos preencher depois).

Foram removidas duplicidades e, em seguida, os títulos e resumos foram triados por dois revisores independentes. Os artigos potencialmente elegíveis foram analisados integralmente e selecionados com base em:

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- rigor metodológico;
- relevância para a DRT;
- impacto clínico;
- consistência teórica;
- contribuição para a psiquiatria translacional.

## 5. Síntese dos dados

A síntese qualitativa foi organizada em quatro eixos temáticos:

1. Mecanismos neurobiológicos contemporâneos da DRT
2. Critérios diagnósticos, subtipos clínicos e biomarcadores emergentes
3. Terapias inovadoras: cetamina, psicodélicos e neuromodulação
4. Perspectivas, lacunas e desafios na psiquiatria de precisão

Os achados foram discutidos de forma integrada, comparando-se convergências, controvérsias e evidências translacionais relevantes.

## DESENVOLVIMENTO

### 1. Mecanismos Neurobiológicos da Depressão Resistente ao Tratamento

A depressão resistente ao tratamento (DRT) não representa apenas uma forma mais grave do transtorno depressivo maior (TDM), mas sim um

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

fenótipo distinto, marcado por alterações neurobiológicas específicas que interferem na resposta a antidepressivos tradicionais. Evidências recentes de neurociência translacional demonstram que múltiplos sistemas fisiológicos — glutamatérgico, inflamatório, neuroendócrino, neurotrófico e de conectividade funcional — contribuem para a persistência dos sintomas depressivos. Esses mecanismos interagem de maneira complexa, formando um perfil biológico de refratariedade que ultrapassa o modelo monoaminérgico clássico.

## 1.1. Disfunção Glutamatérgica e Plasticidade Sináptica Reduzida

Uma das descobertas mais importantes na fisiopatologia da DRT é o envolvimento do glutamato, principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central. Alterações na transmissão glutamatérgica incluem:

- hiperativação de receptores NMDA;
- redução da atividade AMPA;
- desequilíbrio no ciclo glutamato–glutamina;
- aumento da excitotoxicidade;
- comprometimento da plasticidade sináptica cortical.

Essas alterações resultam em prejuízo nos mecanismos de LTP (potenciação de longo prazo) e BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), fundamentais para aprendizagem emocional, adaptação ao estresse e resposta a antidepressivos.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

A ação rápida da cetamina e esketamina fundamenta-se exatamente na restauração desse eixo, promovendo:

- aumento da sinalização AMPA,
- estímulo à via mTOR,
- crescimento de espinhas dendríticas,
- sinaptogênese acelerada no córtex pré-frontal.

Esse mecanismo explica o rápido alívio sintomático observado mesmo em indivíduos fortemente refratários.

## 1.2. Neuroinflamação e Imunidade Desregulada

Uma proporção significativa de pacientes com DRT apresenta marcadores de inflamação sistêmica de baixo grau. Estudos demonstram elevação de:

- IL-6
- TNF- $\alpha$
- IL-1 $\beta$
- PCR-ultrasensível
- quimiocinas inflamatórias

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

A inflamação crônica interfere na neurotransmissão dopaminérgica e serotoninérgica, reduz a expressão de BDNF e altera a sensibilidade ao cortisol, contribuindo para sintomas como fadiga, anedonia, lentificação psicomotora e resposta reduzida a antidepressivos.

Além disso, a ativação microglial detectada por PET sugere um papel importante da neuroinflamação central na manutenção da refratariedade terapêutica.

## 1.3. Disfunção do Eixo Hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA)

A hiperativação do eixo HPA é observada com frequência em DRT, associada a:

- níveis elevados de cortisol;
- dessensibilização dos receptores de glicocorticoide;
- prejuízo na retroalimentação negativa;
- redução do volume do hipocampo;
- alterações nos circuitos límbicos.

Essas anormalidades contribuem para sintomas persistentes de ansiedade, ruminação, humor deprimido e redução da neurogênese.

## 1.4. Alterações na Conectividade Funcional

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

A neuroimagem funcional revela padrões específicos de conectividade associados à refratariedade:

- hipoatividade no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL),
- hiperatividade no giro do cíngulo subgenual,
- disfunção na rede de modo padrão (DMN),
- alterações nas redes de controle executivo e saliência.

Essas alterações justificam a efetividade de neuromodulação (como EMT, ETCC e DBS), que atua diretamente nesses circuitos.

## 1.5. Genética, Epigenética e Farmacogenômica

Diversos fatores genéticos contribuem para a variabilidade na resposta antidepressiva, incluindo polimorfismos relacionados a:

- metabolismo de antidepressivos (CYP2D6, CYP2C19),
- receptores serotoninérgicos (5-HTR1A, 5-HTTLPR),
- fator neurotrófico (Val66Met-BDNF),
- genes inflamatórios.

Alterações epigenéticas, como hipermetilação de promotores do BDNF ou alterações em microRNAs, também têm sido associadas à DRT.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

A farmacogenômica emerge como ferramenta promissora para personalizar tratamentos e evitar falhas terapêuticas precoces.

## 1.6. Papel do Ambiente, Estresse Crônico e Traumas Precoces

Fatores psicossociais desempenham papel importante na refratariedade:

- histórico de trauma infantil,
- estresse crônico,
- isolamento social,
- baixa rede de apoio,
- condições socioeconômicas adversas.

Esses fatores modulam o funcionamento emocional, a sensibilidade ao estresse e a expressão genética relacionada à neuroplasticidade, podendo influenciar diretamente a resposta terapêutica.

Os achados neurobiológicos sugerem que a DRT representa um subtipo específico e biologicamente distinto da depressão, caracterizado por:

- disfunção glutamatérgica,
- redução da plasticidade,
- inflamação persistente,

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- hiperativação do eixo HPA,
- conectividade cerebral alterada,
- vulnerabilidades genéticas e epigenéticas.

Esse avanço conceitual abre caminho para terapias direcionadas e para a psiquiatria de precisão.

## 2. Critérios Diagnósticos, Subtipos Clínicos e Biomarcadores Emergentes da DRT

A depressão resistente ao tratamento (DRT) é uma condição heterogênea, cujo diagnóstico exige rigor metodológico e exclusão de múltiplos fatores que podem simular refratariedade. O reconhecimento precoce dos subtipos clínicos e dos biomarcadores associados permite uma abordagem mais precisa, aumenta a probabilidade de resposta terapêutica e sustenta o paradigma contemporâneo da psiquiatria personalizada.

### 2.1 Critérios Diagnósticos Contemporâneos

A definição mais amplamente aceita considera DRT como:

- ausência de resposta clínica adequada após pelo menos duas tentativas terapêuticas distintas,
  - ✓ conduzidas em dose adequada
  - ✓ por tempo suficiente (6–8 semanas),
  - ✓ com adesão confirmada,
  - ✓ preferencialmente de classes diferentes.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Algumas classificações recentes também incorporam:

- intensidade dos sintomas,
- cronicidade,
- persistência do sofrimento subjetivo,
- impacto funcional,
- episódios recorrentes refratários.

A devida caracterização diagnóstica é fundamental para evitar tratamentos inadequados e permitir estratificação correta.

## 2.2 Pseudorresistência: um diagnóstico frequente e subestimado

Antes de confirmar DRT verdadeira, é essencial excluir pseudorresistência, responsável por até 40% dos casos. Entre as principais causas estão:

- ✓ Não adesão medicamentosa

Comum em pacientes com TDM grave, efeitos adversos intoleráveis, polifarmácia ou falta de suporte social.

- ✓ Doses subterapêuticas e tempo insuficiente de tratamento
- ✓ Erros diagnósticos, como:
  - transtorno bipolar tipo II ou ciclo misto,

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- transtornos de personalidade,
  - depressão psicótica,
  - transtornos de ansiedade graves,
  - TDAH adulto.
- ✓ Comorbidades descompensadas, como:
- hipotireoidismo,
  - apneia do sono,
  - dor crônica,
  - dependência química.
- ✓ Uso de medicamentos que pioram humor, como betabloqueadores, corticosteroides e anticoncepcionais em alguns casos.

O diagnóstico diferencial evita exposição desnecessária a tratamentos caros ou invasivos.

## 2.3 Subtipos Clínicos da DRT

A literatura recente propõe que a DRT não é um quadro uniforme, mas sim um conjunto de fenótipos clínicos distintos, incluindo:

- a) DRT Anedônica / Motivacional (dopaminérgica)

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- baixa energia,
- lentificação,
- perda de prazer,
- apatia.

Frequentemente associada a disfunção dopaminérgica e inflamação.

## b) DRT Ansiosa / Internalizante

- ansiedade intensa,
  - ruminância,
  - hiperexcitação autonômica.
- Responde pior a antidepressivos ISRS/IRSN.

## c) DRT Melancólica

- despertar precoce,
- perda ponderal,
- anedonia profunda,
- culpa excessiva.

Relacionado a hiperativação do eixo HPA.

## d) DRT com Características Mistas

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Sintomas depressivos + agitação / impulsividade, frequentemente subdiagnosticado como bipolaridade.

## e) DRT com Sintomas Psicóticos

Alucinações, delírios congruentes e incongruentes com o humor.

### 2.4 Endofenótipos Biológicos (Psiquiatria de Precisão)

Com base em neuroimagem, genética, inflamação e neuroquímica, a DRT pode ser classificada em endofenótipos, cada qual com implicações terapêuticas específicas:

#### 1) Endofenótipo Glutamatérgico

- disfunção NMDA/AMPA
- baixa plasticidade

Melhor resposta: cetamina, esketamina, EMT excitadora.

#### 2) Endofenótipo Inflamatório

- IL-6 elevada
- PCR-us aumentada
- ativação microglial

Melhor resposta:

✓ anti-inflamatórios,

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- ✓ cetamina (potente anti-inflamatório),
- ✓ terapia psicodélica (modulação imunológica).

## 3) Endofenótipo Neuroendócrino / HPA

- cortisol persistentemente alto

Melhor resposta:

- ✓ neuromodulação,
- ✓ antidepressivos tricíclicos.

## 4) Endofenótipo de Conectividade Disfuncional

- hiperatividade do cíngulo subgenual
- hipoatividade pré-frontal

Melhor resposta: EMT, EMTr profunda, ETCC e DBS.

## 2.5 Biomarcadores emergentes na DRT

A busca por biomarcadores para orientar terapia é uma das áreas mais promissoras da psiquiatria contemporânea.

### Biomarcadores Inflamatórios

- IL-6
- TNF- $\alpha$
- PCR-ultrasensível

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- MCP-1

Associam-se à resistência a ISRS/IRSN e resposta melhor a cetamina.

## Biomarcadores Neurotróficos

- BDNF plasmático

- Mutações Val66Met

Níveis baixos correlacionam-se com pior prognóstico e recaídas.

## Neuroimagem funcional (fMRI, PET)

- hipoatividade no CPFDL

- hiperatividade do cíngulo subgenual

- conectividade anormal da DMN

Ajudam a prever resposta à neuromodulação.

## Farmacogenômica

### Polimorfismos em:

- CYP2D6 / CYP2C19 (metabolismo de antidepressivos)

- SLC6A4 (transportador de serotonina)

- FKBP5 (resposta ao estresse)

## Marcadores psicossociais

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- trauma precoce
- estressores ambientais crônicos
- suporte social precário

Esses marcadores explicam parte da variabilidade terapêutica e reforçam a necessidade de abordagens personalizadas.

### 3. Terapias Inovadoras na Depressão Resistente ao Tratamento

Avanços recentes na neurociência translacional revolucionaram o manejo da DRT, rompendo com o paradigma tradicional centrado exclusivamente na modulação monoaminérgica. Intervenções de ação rápida, terapias baseadas em circuitos neurais e abordagens moduladoras de plasticidade representam um marco na psiquiatria moderna. A seguir, são apresentados os principais tratamentos emergentes e suas bases científicas.

#### 3.1 Cetamina e Esketamina: Antidepressivos de Ação Rápida

A cetamina e sua isoforma esketamina são as intervenções com maior impacto na DRT na última década. Diferentemente dos antidepressivos convencionais, que atuam sobre neurotransmissão serotoninérgica ou noradrenérgica, a cetamina age como antagonista não competitivo dos receptores NMDA, desencadeando uma cascata neuroplástica que restaura circuitos corticais disfuncionais.

#### Mecanismos de ação

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Incluem:

- desinibição de interneurônios GABAérgicos,
- aumento da transmissão via receptores AMPA,
- ativação da via mTOR,
- aumento rápido da sinaptogênese,
- elevação de BDNF,
- redução da conectividade patológica da DMN,
- efeitos anti-inflamatórios significativos.

Esses mecanismos explicam a melhora sintomática em horas, mesmo em pacientes altamente refratários.

Evidências clínicas

Ensaios randomizados demonstram:

- melhora em 60–70% dos pacientes após poucas sessões;
- redução aguda de ideação suicida;
- manutenção dos efeitos por 1–2 semanas após dose única;
- benefício sustentado com protocolos de manutenção.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

A esketamina intranasal foi aprovada pela FDA, EMA e ANVISA para DRT desde 2019–2020.

## Indicações

- DRT confirmada
- Depressão com risco de suicídio imediato
- Episódios depressivos graves sem resposta a múltiplos fármacos
- Pacientes com intolerância a antidepressivos tradicionais

## Limitações

- necessidade de monitorização clínica após aplicação
- possibilidade de dissociação transitória
- custo elevado
- necessidade de manutenção para evitar recaída

## 3.2 Psicodélicos Serotoninérgicos e Terapia Assistida

As substâncias psicodélicas ressurgiram como promissora alternativa terapêutica na DRT. A psilocibina, em especial, possui forte evidência no contexto de depressões refratárias.

## Mecanismos

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- agonismo 5-HT2A;
- aumento de entropia cerebral;
- flexibilização de redes corticais rígidas;
- redução de hiperconectividade da DMN;
- aumento de neuroplasticidade e abertura de janelas de aprendizagem emocional.

## Evidências

Ensaios fase II e III mostraram:

- resposta antidepressiva significativa após 1–2 sessões;
- remissão sustentada por até 6–12 meses em alguns pacientes;
- eficácia comparável ou superior à de antidepressivos tradicionais;
- melhora intensa em anedonia, ruminação e desregulação emocional.

A terapia psicodélica assistida combina:

- preparação psicológica,
- experiência psicodélica monitorada,
- sessões de integração.

# REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

## Desafios

- necessidade de regulamentação
- risco de experiências psicológicas intensas
- exigência de ambiente controlado e equipe treinada

TABELA 1. Subtipos Clínicos e Endofenótipos Biológicos da DRT

Categoría	Características clínicas	Marcadores biológicos	Potencial resposta terapêutica
Potencial resposta terapêutica	apatia, baixa motivação	dopamina ↓, inflamação ↑	psicodélicos, EMT, cetamina
Ansioso/internazante	ansiedade intensa, ruminância	hiperatividade amigdalar	ISRS/IRSN + EMTr
Melancólico	despertar precoce, culpa	HPA hiperativo	TCA, neuromodulação
Inflamatório	fadiga, mal-estar sistêmico	IL-6↑, PCR↑, us↑	cetamina, anti-inflamatórios

# REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Glutamatérgico	lentificação, rigidez cognitiva	AMPA↓, NMDA↑	cetamina/esketamina
Conectividad e alterada	déficits executivos	DMN hiperconectada	EMTr personalizada

### 3.3. Neuromodulação: Encontrando o Circuito Certo para Cada Paciente

A neuromodulação tornou-se uma das abordagens mais promissoras para pacientes que não respondem à farmacoterapia.

TABELA 2. Comparação Entre Terapias Avançadas na DRT

Terapia	Latência	Eficácia	Duração	Indicação	Limitações
Cetamina IV	Horas	Alta	1–2 semanas	DRT, risco suicida	dissociação, custo
Esketamina IN	Horas	Moderada/alta	Semana-s-meses	DRT	monitorização
Psilocibina	1–3 dias	Alta	Meses	DRT resistente	regulação

# REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

EMT	Sem anas	Moderad a/alta	Meses	DRT	disponibi lidade
DBS	Mese s	Alta em subgrupo s	Longa	DRT grave	invasiva

### 3.3.1 Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

É a técnica mais estudada e amplamente utilizada.

#### Mecanismos

- indução de corrente elétrica focal no córtex pré-frontal dorsolateral
- modulação da conectividade com o cíngulo subgenual e amígdala
- aumento de neuroplasticidade e reorganização de circuitos

#### Protocolos mais avançados

- iTBS (theta burst): sessões mais curtas e equivalência terapêutica à EMT tradicional
- EMTr profunda: estimulação de áreas subcorticais envolvidas na regulação emocional
- EMT personalizada por neuroimagem

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

## Evidências

- resposta em 40–60%
- remissão em 30–40%
- efeito sustentado com manutenção

### 3.3.2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

Técnica de baixo custo e acessível, com eficácia moderada.

Benefícios adicionais incluem melhora cognitiva e modulação executiva.

### 3.3.3 Estimulação Cerebral Profunda (DBS)

Indicada para casos de DRT extrema.

## Alvos mais estudados

- área 25 de Brodmann (cíngulo subgenual)
- núcleo accumbens
- cápsula interna

## Resultados

- melhora significativa em subgrupos específicos
- exige seleção rigorosa de pacientes

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

## 3.4 Psiquiatria de Precisão e Novas Fronteiras Terapêuticas

### 3.4.1 Terapias personalizadas por biomarcadores

A integração de:

- perfis inflamatórios,
- variabilidade dopaminérgica,
- sinais de conectividade,
- farmacogenômica,
- história de trauma,
- padrões cognitivos,

permite direcionar tratamentos “sob medida”.

### 3.4.2 Combinação de terapias

Evidências emergentes sugerem sinergias:

- cetamina + EMT
- psicodélicos + psicoterapia intensiva
- cetamina + anti-inflamatórios
- EMT guiada por fMRI

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

### 3.4.3 Terapias futuras

- moduladores anti-inflamatórios específicos
- moduladores do sistema opioide endógeno
- novos agentes glutamatérgicos
- terapia genética e epigenética

### 4. Perspectivas Futuras, Limitações e a Consolidação da Psiquiatria de Precisão na DRT

A depressão resistente ao tratamento (DRT) representa uma das áreas mais dinâmicas e inovadoras da psiquiatria contemporânea. Embora avanços significativos tenham sido alcançados, especialmente com terapias glutamatérgicas, psicodélicas e intervenções de neuromodulação, importantes lacunas científicas e clínicas persistem. O futuro da DRT caminha em direção a uma abordagem altamente personalizada, orientada por biomarcadores e sustentada por integração multimodal entre neurociência, psicoterapia, tecnologia e fatores psicossociais.

#### 4.1 Limitações da literatura e desafios atuais

Apesar de progressos importantes, a pesquisa em DRT enfrenta limitações relevantes:

##### a) Heterogeneidade diagnóstica

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

A DRT engloba múltiplos fenótipos e subtipos biológicos. A falta de critérios universalmente padronizados limita comparações entre estudos e dificulta a generalização de intervenções.

b) Falta de biomarcadores validados

Embora inflamação, genética, neuroimagem e epigenética sejam promissores:

- nenhum biomarcador possui validação clínica ampla;
- não há testes aprovados para guiar tratamentos;
- múltiplos marcadores diferem entre laboratórios e populações.

c) Acesso desigual a terapias avançadas

No Brasil e em diversos países:

- cetamina/esketamina são de alto custo;
- EMT e ETCC são pouco disponíveis em regiões remotas;
- terapia psicodélica ainda enfrenta barreiras legais;
- DBS é restrita a centros altamente especializados.

d) Estudos de curto prazo

Grande parte das pesquisas:

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- avalia períodos menores que 12 semanas;
  - possui amostras pequenas;
  - carece de seguimento longitudinal robusto.
- e) Falta de integração multidisciplinar

Modelos isolados (apenas farmacológicos ou apenas psicoterápicos) raramente abordam toda a complexidade da DRT.

## 4.2 O papel crescente da inteligência artificial e das ferramentas digitais

A IA abre novas possibilidades diagnósticas e terapêuticas:

✓ **Predição de resposta**

Modelos de machine learning podem prever:

- resposta a cetamina,
- resposta à EMT,
- risco de recaída,
- probabilidade de efeitos adversos.

✓ **Análise de neuroimagem avançada**

Ferramentas de deep learning identificam:

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- padrões de conectividade para orientar DBS,
  - assinaturas funcionais de risco,
  - biomarcadores digitais.
- ✓ Psiquiatria digital

Inclui:

- monitorização via smartphones,
- detecção precoce de recaída por padrões de fala, sono e atividade,
- terapias digitais personalizadas.

## 4.3 Terapias emergentes rumo ao futuro da DRT

### a) Novos moduladores glutamatérgicos

- Agonistas AMPA
- Inibidores mGluR2/3
- Compostos com ação semelhante à cetamina sem dissociação

### b) Agentes anti-inflamatórios imunomoduladores

- anticorpos monoclonais contra IL-6, TNF- $\alpha$
- inibidores JAK/STAT

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- terapias dirigidas para neuroinflamação microglial
- c) Psicodélicos de nova geração
- compostos não alucinógenos que mantêm efeitos neuroplásticos
  - potencial para uso repetido sem triagem extensa
- d) Neuromodulação cada vez mais precisa
- EMT personalizada guiada por conectividade (rs-fMRI)
  - DBS adaptativa (*closed-loop*)
  - estimulação elétrica de alta definição (HD-tDCS)
  - ultrassom focal de baixa intensidade (LIFU)

## 4.4 Integração de modelos multimodais: o novo padrão de tratamento

A abordagem futura da DRT deverá combinar:

- farmacoterapia avançada (cetamina, psicodélicos, moduladores glutamatérgicos),
- neuromodulação personalizada,
- psicoterapia intensiva (TCC, ACT, MBCT),
- intervenções psicossociais,

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- estratégias de bem-estar e estilo de vida,
- terapias digitais e monitorização em tempo real.

Esse modelo integrativo permite tratar não apenas os sintomas, mas também:

- circuitos disfuncionais,
- processos cognitivos,
- trauma,
- estresse crônico,
- inflamação,
- vulnerabilidades genéticas.

## DISCUSSÃO — Limitações, Integração dos Achados e Caminhos para a Psiquiatria de Precisão

A compreensão da depressão resistente ao tratamento (DRT) evoluiu significativamente nas últimas duas décadas, impulsionada por avanços em neurociência, farmacologia, genética, neuroimagem e neuromodulação. A literatura analisada demonstra que a DRT não deve ser entendida como mera falha terapêutica, mas como um fenótipo clínico-biológico distinto, resultado da interação entre disfunção glutamatérgica, neuroplasticidade reduzida, inflamação persistente, alterações de conectividade cerebral e vulnerabilidades genéticas e psicossociais. Esses achados reforçam a

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

necessidade de superar o paradigma monoaminérgico e adotar modelos integrativos baseados em circuitos cerebrais e biomarcadores.

## 1. Uma condição heterogênea que exige diagnóstico mais preciso

Os estudos revisados mostram que a DRT é altamente heterogênea. Critérios diagnósticos imprecisos podem incluir casos de pseudorresistência, resultando em tratamentos inadequados e subaproveitamento de terapias avançadas. A identificação de subtipos clínicos (anedônico, ansioso, melancólico, misto, psicótico) e endofenótipos biológicos (glutamatérgico, inflamatório, neuroendócrino, de conectividade) oferece um caminho promissor para otimizar intervenções.

A dificuldade atual reside na ausência de biomarcadores validados que possam guiar escolhas terapêuticas baseadas no fenótipo individual. Embora existam marcadores promissores — inflamatórios, neurotróficos, genéticos e funcionais — eles ainda carecem de padronização, reproduzibilidade e aplicabilidade clínica ampla.

## 2. Terapias inovadoras representam um avanço, mas não solucionam todos os desafios

Intervenções de ação rápida, como cetamina e esketamina, revolucionaram o tratamento da DRT ao promover melhora sintomática em horas ou dias. No entanto, seus efeitos são frequentemente transitórios e requerem estratégias de manutenção. Além disso:

- sua resposta é heterogênea,

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- não são eficazes para todos os subtipos,
- podem apresentar efeitos dissociativos ou cardiovasculares,
- possuem custo elevado.

A terapia psicodélica assistida à psilocibina emerge como alternativa robusta, porém enfrenta desafios regulatórios, necessidade de estrutura especializada e questões éticas importantes.

As técnicas de neuromodulação (EMT, ETCC, DBS) demonstram eficácia significativa, sobretudo quando guiadas por neuroimagem, mas dependem de alta expertise técnica e ainda não são uniformemente acessíveis.

Essas limitações reforçam que, embora inovadoras, as terapias atuais ainda não representam uma solução definitiva para a DRT, mas sim pilares complementares dentro de um modelo multimodal.

### 3. A integração entre terapias é mais eficaz do que abordagens isoladas

Os dados apontam que a combinação racional de terapias pode produzir sinergias importantes. Por exemplo:

- cetamina + EMT pode potencializar neuroplasticidade e reorganização de redes;
- psicodélicos + psicoterapia maximizam integração emocional e mudança comportamental;

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- neuromodulação + antidepressivos tradicionais pode reduzir recaídas;
- farmacogenômica + escolha medicamentosa reduz falhas precoces.

Essas estratégias combinadas representam um passo crucial para personalizar intervenções e melhorar taxas de remissão sustentada.

4. A inteligência artificial e a psiquiatria digital têm grande potencial, mas ainda exigem validação

Ferramentas de inteligência artificial estão sendo desenvolvidas para:

- prever resposta a cetamina ou EMT;
- identificar padrões de conectividade disfuncional;
- detectar recaídas precoces via dados digitais (sono, fala, atividade);
- sugerir tratamentos personalizados.

Porém, muitos desses modelos sofrem de:

- vieses algorítmicos,
- baixa generalização,
- falta de validação externa,
- risco de interpretações equivocadas.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Assim, apesar do entusiasmo, a IA ainda deve ser considerada suporte à decisão, e não substituto da avaliação clínica.

## 5. Barreiras práticas limitam a implementação de terapias avançadas no Brasil

O acesso a terapias modernas ainda é desigual:

- cetamina/esketamina possuem custo elevado;
- EMT e ETCC estão concentrados em centros especializados;
- terapia psicodélica não está regulamentada;
- DBS é altamente restrita a poucos serviços;
- exames avançados de neuroimagem e farmacogenômica são pouco acessíveis no SUS.

Essa desigualdade compromete o impacto real dos avanços científicos e reforça a necessidade de políticas públicas de ampliação do acesso.

## 6. Direções futuras: da psiquiatria generalista à psiquiatria de precisão

A convergência entre neurociência, genética, conectividade cerebral, IA e psicoterapia integrativa aponta para um futuro em que a DRT será tratada de forma personalizada. As principais direções incluem:

- desenvolvimento de painéis multimodais de biomarcadores;

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

- identificação de subtipos biologicamente válidos;
- uso de neuroimagem para guiar neuromodulação;
- terapias glutamatérgicas mais seguras;
- psicodélicos de nova geração não alucinógenos;
- integração multidisciplinar contínua.

Esse modelo permitirá intervenções mais precisas, redução de recaídas e maior remissão sustentada.

## CONCLUSÃO

A depressão resistente ao tratamento (DRT) representa um dos maiores desafios da psiquiatria moderna, refletindo a complexa interação entre disfunção neurobiológica, vulnerabilidades genéticas, alterações de conectividade cerebral e fatores psicossociais. Os avanços das últimas décadas — especialmente nas áreas de glutamato, neuroplasticidade, neuromodulação, psicodélicos e psiquiatria translacional — transformaram significativamente a compreensão e o manejo da DRT, inaugurando uma era de terapias rápidas, circuitocêntricas e potencialmente personalizadas.

Apesar dos progressos, persistem limitações importantes. A ausência de biomarcadores validados, a heterogeneidade diagnóstica, a dificuldade em distinguir pseudorresistência de refratariedade verdadeira e o acesso desigual às terapias avançadas representam obstáculos substanciais à prática clínica. Além disso, embora intervenções como cetamina, esketamina, TMS,

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

psicodélicos e DBS demonstrem eficácia relevante, nenhuma delas constitui solução universal, reforçando a necessidade de abordagens combinadas, contínuas e individualizadas.

O futuro da DRT aponta para a consolidação da psiquiatria de precisão, na qual decisões terapêuticas serão guiadas por perfis biológicos, padrões de conectividade neural, história de vida, variáveis inflamatórias e análise de dados em larga escala. A integração entre neurociência, inteligência artificial, psicoterapia especializada e estratégias psicossociais permitirá intervenções mais eficazes e sustentáveis, com potencial para reduzir recaídas, melhorar funcionalidade e restaurar a qualidade de vida.

Em síntese, a melhoria dos desfechos na DRT dependerá não apenas da incorporação de terapias inovadoras, mas da capacidade de oferecer um cuidado verdadeiramente integrado, contínuo, humanizado e centrado no paciente. O compromisso com pesquisa, inovação e equidade em saúde será determinante para que os avanços científicos se convertam em benefícios concretos para a população mais vulnerável e refratária ao tratamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905–17.
2. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 6:16–22.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

3. Krystal JH, Abdallah CG, Sanacora G, et al. Ketamine: A Paradigm Shift for Depression Research and Treatment. *Neuron*. 2020;101(5):774–8.
4. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(10):893–903.
5. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, et al. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(4):399–405.
6. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present, and future. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(11):2105–13.
7. Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):481–9.
8. Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F, et al. Rapid antidepressant effects of repeated doses of intravenous ketamine in treatment-resistant depression. *Braz J Psychiatry*. 2017;39(3):250–6.
9. O'Brien HL, Singh AB. The role of pharmacogenomics in treatment-resistant depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2020;265:10–23.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

10. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46–56.
11. Malhi GS, Morris G, Hamilton A, et al. The emerging role of inflammation in treatment-resistant depression. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(9):793–806.
12. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Ann Rev Med.* 2012;63:241–54.
13. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst stimulation compared with high-frequency rTMS in adults with treatment-resistant depression. *Lancet.* 2018;391(10131):1683–92.
14. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 2005;45(5):651–60.
15. Zhang JC, Li SX, Hashimoto K. Rethinking rapid antidepressant actions of ketamine: beyond NMDA receptor inhibition. *Pharmacol Ther.* 2018;189:21–7.
16. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(5):409–18.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

17. Trivedi MH, McGrath PJ, Fava M, et al. Establishing moderators and biosignatures of antidepressant response in clinical care (EMBARC). *Am J Psychiatry*. 2016;173(1):73–84.
18. Drysdale AT, Gosenick L, Downar J, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*. 2017;23(1):28–38.
19. Williams NR, Sudheimer KD, Bentzley BS, et al. Precision psychiatry: electroconvulsive therapy and prediction of response. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(3):230–9.
20. Carhart-Harris RL, Giribaldi B, Watts R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1402–11.
21. Holtzheimer PE, Mayberg HS. Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. *Trends Neurosci*. 2011;34(1):1–9.
22. Abdallah CG, Averill LA, Krystal JH. Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants. *Ann Rev Med*. 2020;71:263–78.
23. Fonseka TM, MacQueen GM, Kennedy SH. Neuroimmunology of major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(8):2285–99.
24. Insel TR. Digital phenotyping: a global tool for psychiatry. *World Psychiatry*. 2018;17(3):276–7.