REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

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

TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION: ADVANCES IN NEUROBIOLOGY, THERAPEUTIC STRATEGIES, AND NEW FRONTIERS IN TRANSLATIONAL PSYCHIATRY

Ciências da Saúde • 22/12/2025

REGISTRO 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 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.

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.

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 pseudorresistência 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.

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”
- 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);
- 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:

- 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 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.

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-α
- IL-1β
- PCR-ultrasensível
- quimiocinas inflamatórias

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

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.

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,
- 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.

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,
- 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)

- 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

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,
  ✔ 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-α

- PCR-ultrasensível

- 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

- 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

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.

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

- 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 mostram:

- 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.

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

Categoria	**Características clínicas**	**Marcadores biológicos**	**Potencial resposta terapêutica**

Potencial resposta terapêutica	**apatia, baixa motivação**	**dopamina ↓, inflamação ↑**	**psicodélicos, EMT, cetamina**
Ansioso/internalizante	**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**
Glutamatérgico	**lentificação, rigidez cognitiva**	**AMPA↓, NMDA↑**	**cetamina/esketamina**
Conectividade 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	dissoci o, cus
Esketamina IN	Horas	Moderada /alta	Semanas-meses	DRT	monit ação

Psilocibina	1–3 dias	Alta	Meses	DRT resistente	regulantaçã

⚠ Esta tabela possui muitas colunas e foi cortada para impressão. Para visualizá-la completa, acesse o artigo original em: https://revistatopicos.com.br/artigos/depressao-resistente-ao-tratamento-avancos-em-neurobiologia-estrategias-terapeuticas-e-novas-fronteiras-em-psiquiatria-translacional?noblockage

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

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

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

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

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:

- 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:

- 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-α
- inibidores JAK/STAT
- 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,
- 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 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, reprodutibilidade 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,
- 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;
- 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.

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;
- 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, 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.

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.

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.

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, Grosenick 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.