

SAÚDE MENTAL

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e
Cuidado na Sociedade Moderna

Capítulo 50

Edição XXX

CETAMINA, ESKETAMINA E NEUROMODULAÇÃO NA PSIQUIATRIA CONTEMPORÂNEA

HELENA MURILLO BOESCHE¹
SOFIA DE BARROS QUIJANO¹
LUÍSA NARDIN GUTSCHOW¹
CAROLINA BRASIL KOLOGESKI¹
LOUISE SELISTRE MORSCHBACHER GOMES¹
ISABELLE BANDIERA ZALESKI¹
HENRIQUE WOJCIECHOWSKI OSÓRIO¹
MARIANA MONT'SERRAT FUSO PRUDENTE¹
RAFAEL MACIEL HOMRICH¹
LÍVIA DIEBOLD REGENIN¹
LUÍSA VELHO NORONHA¹
JÚLIA STRANO RODRIGUES¹

¹Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave: Cetamina; Esketamina; Neuromodulação.

DOI:

10.59290/1105602970

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A depressão maior é um dos principais transtornos psiquiátricos e representa importante causa de incapacidade em todo o mundo. Embora existam diferentes opções farmacológicas e psicoterapêuticas, uma parcela significativa dos pacientes não alcança resposta clínica satisfatória ou remissão dos sintomas. Nesse contexto, destaca-se a depressão resistente ao tratamento (DRT), geralmente definida pela ausência de resposta adequada após pelo menos dois ensaios terapêuticos com antidepressivos em doses e duração apropriadas durante o episódio depressivo atual. Seshadri, Prokop e Singh (2024) estimam que aproximadamente 30–40% dos indivíduos com transtorno depressivo maior apresentem características de resistência, permanecendo com morbidade significativa mesmo após estratégias de combinação ou potencialização terapêutica. A persistência dos sintomas torna a DRT um dos principais desafios da prática psiquiátrica contemporânea.

Apesar da ampla utilização dos antidepressivos convencionais, suas limitações dificultam a obtenção de resultados satisfatórios em parte dos pacientes. Marwaha *et al.* (2023) destacam que esses tratamentos apresentam limitações relacionadas principalmente ao tempo necessário para o início da resposta, à eficácia variável e à ocorrência de efeitos adversos. A necessidade de sucessivas tentativas terapêuticas pode prolongar o período de sintomas e evidencia a necessidade de estratégias capazes de produzir efeitos mais rápidos e atuar por mecanismos distintos dos tratamentos tradicionais.

Nesse contexto, a cetamina ganhou destaque por demonstrar efeitos antidepressivos rápidos em pacientes que não respondiam adequadamente aos tratamentos convencionais. Miller *et al.* (2026) descrevem a cetamina como um antagonista não competitivo dos receptores

N-metil-D-aspartato (NMDA), cuja utilização na depressão representou uma mudança importante na farmacoterapia psiquiátrica. Estudos demonstraram redução dos sintomas depressivos em poucas horas, contrastando com o intervalo de semanas observado com antidepressivos convencionais. A ação sobre os receptores NMDA promove alterações na sinalização glutamatérgica, ativação de receptores AMPA e vias relacionadas ao BDNF e ao mTOR, favorecendo processos de plasticidade sináptica.

A partir desse desenvolvimento, a esketamina, enantiômero S da cetamina, passou a ocupar espaço crescente no tratamento da DRT, especialmente por sua formulação intranasal. Seshadri, Prokop e Singh (2024) demonstraram, em revisão sistemática e meta-análise, que tanto a cetamina intravenosa quanto a esketamina intranasal apresentam eficácia na redução dos sintomas depressivos, com efeitos observáveis precocemente. Entretanto, a rapidez de ação não elimina a necessidade de avaliação de segurança, tolerabilidade, duração dos efeitos e estratégias de manutenção.

Paralelamente, as técnicas de neuromodulação ampliaram as possibilidades terapêuticas para pacientes com depressão resistente. Marwaha *et al.* (2023) destacam a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) entre as principais modalidades de neuromodulação não invasiva, capaz de modificar a excitabilidade neuronal e a atividade de circuitos envolvidos na regulação do humor. O córtex pré-frontal dorsolateral constitui um dos principais alvos terapêuticos, com evidências de benefício em pacientes com DRT. Além disso, Dębowska *et al.* (2023) discutem a possível convergência entre cetamina e rTMS sobre mecanismos de plasticidade neural, estimulando o estudo de estratégias combinadas, embora ainda existam questões sobre protocolos ideais e duração dos benefícios.

Diante desse cenário, este capítulo tem como objetivo abordar a utilização da cetamina, da esketamina e das principais estratégias de neuromodulação na psiquiatria contemporânea, com ênfase em sua aplicação no tratamento da depressão resistente, nos mecanismos relacionados à ação antidepressiva rápida, nas evidências disponíveis sobre eficácia e segurança e nas perspectivas de integração entre intervenções farmacológicas e neuromoduladoras.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de reunir e sintetizar evidências contemporâneas acerca do uso da cetamina e da esketamina no tratamento dos transtornos depressivos, bem como de sua interface com estratégias de neuromodulação. A pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases PubMed e *Open Evidence*, considerando publicações nacionais e internacionais relacionadas aos mecanismos neurobiológicos, eficácia clínica, segurança e aplicabilidade terapêutica dessas intervenções.

A estratégia de busca contemplou termos relacionados à cetamina e à esketamina, à depressão resistente ao tratamento e às principais técnicas de neuromodulação, incluindo “*keta-mine*”, “*esketamine*”, “*treatment-resistant depression*”, “*major depressive disorder*”, “*neuromodulation*”, “*transcranial magnetic stimulation*”, “*electroconvulsive therapy*”, “*glutamatergic system*”, “*BDNF*” e “*neuro-plasticity*”. A seleção do referencial priorizou estudos recentes e publicações de reconhecida relevância científica, abrangendo revisões sistemáticas e meta-análises, ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões narrativas, consensos internacionais e diretrizes clínicas. Trabalhos anteriores foram incorporados quando considerados fundamentais para a compreensão dos meca-

nismos de ação ou da evolução histórica da utilização da cetamina em psiquiatria.

Foram considerados elegíveis estudos em inglês ou português que apresentassem dados pertinentes à farmacologia e aos mecanismos antidepressivos da cetamina e da esketamina, à sua eficácia e tolerabilidade no transtorno depressivo maior, particularmente nos casos resistentes ao tratamento, ou à utilização concomitante dessas intervenções com técnicas de neuromodulação. Foram excluídas publicações duplicadas, estudos sem relação direta com os objetivos do capítulo, trabalhos disponibilizados exclusivamente em formato de resumo e referências que não apresentassem informações suficientes para a discussão dos aspectos clínicos ou neurobiológicos propostos.

A análise do material selecionado permitiu a organização da discussão em quatro eixos principais: fundamentos neurobiológicos da ação antidepressiva da cetamina e da esketamina, incluindo a modulação glutamatérgica, BDNF, mTORC1 e processos de neuroplasticidade; evidências clínicas relacionadas à eficácia, segurança e particularidades das diferentes formulações; aplicação das técnicas de neuromodulação no tratamento da depressão resistente, com ênfase em estimulação magnética transcraniana e eletroconvulsoterapia; e, por fim, as evidências emergentes sobre a associação entre cetamina e neuromodulação, considerando possíveis mecanismos de sinergia, metaplasticidade e otimização da resposta terapêutica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bases neurobiológicas da depressão e da neuromodulação

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, enquanto o ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal inibitório. Nas áreas cerebrais associadas à depressão, a função glutamatérgica

encontra-se desregulada. O estresse crônico eleva os níveis de glutamato, o que pode reduzir a conectividade sináptica e produzir déficit da função GABAérgica. O equilíbrio entre ambos, nas diferentes regiões cerebrais, é apontado como uma das vias finais comuns da depressão e como um dos focos da ação antidepressiva (MARWAHA *et al.*, 2023).

Um dos principais receptores dessa sinalização é o N-metil-D-aspartato (NMDA). Em repouso, seu canal iônico permanece bloqueado por um íon magnésio, cuja remoção exige, ao mesmo tempo, a despolarização da membrana e a ligação do glutamato acompanhada de seu coagonista, a glicina, o que faz do NMDA um detector de coincidência. Sua função depende também da localização. Há indícios de que a transmissão por receptores sinápticos favoreça a sobrevivência celular, enquanto a mediada por receptores extrassinápticos favoreça a morte celular. Nas mesmas sinapses situam-se, com frequência, receptores do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), que são os primeiros a responder à liberação de glutamato e promovem o influxo de sódio. Essa ação, complementar à do NMDA, é determinante para a plasticidade sináptica de curta duração (JOHNSTON *et al.*, 2024; DĘBOWSKA *et al.*, 2023).

A neuroplasticidade é a capacidade de as sinapses alterarem sua força em resposta à atividade. Suas duas formas principais são a potenciação de longo prazo (LTP) e a depressão sináptica de longo prazo (LTD), ambas dependentes de receptores NMDA e responsáveis pelos processos de aprendizagem e de formação de memória (DĘBOWSKA *et al.*, 2023). A limitação dessa capacidade vem sendo cada vez mais implicada na sintomatologia depressiva, e, em indivíduos com transtorno depressivo maior, a formação de atividade cortical semelhante à LTP mostra-se limitada apenas

enquanto o quadro está sintomático, o que sugere um déficit de plasticidade ligado ao estado da doença, e não um traço permanente (BROWN; GOULD, 2026). Regulador central da plasticidade sináptica, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é abundante no sistema nervoso central, sobretudo no hipocampo, e sustenta a sobrevivência dos neurônios, assim como o crescimento e a diferenciação de novas células e sinapses. Sua oferta encontra-se habitualmente reduzida na depressão. A estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) atua sobre esses mesmos mecanismos. Pulsos de 5 Hz ou mais induzem LTP e elevam a atividade da região estimulada, enquanto pulsos de 1 Hz ou menos induzem LTD e a reduzem (DĘBOWSKA *et al.*, 2023).

Essa leitura desloca o alvo terapêutico. Intervenções farmacológicas e neuromoduladoras passam a ser concebidas como agentes promotores de plasticidade. Um passo adicional é a metaplasticidade, entendida como alteração da própria capacidade de gerar plasticidade. Em camundongos, doses repetidas de cetamina - mas não de estimulação eletroconvulsiva (ECS), o modelo animal da eletroconvulsoterapia (ECT) - produziram metaplasticidade no hipocampo, caracterizada pelo aumento da magnitude da potenciação sináptica. Além disso, uma dose de cetamina insuficiente por si só, seguida de uma única ECS 24 horas depois, produziu efeito sinérgico, que desaparecia quando a administração era concomitante. O achado é pré-clínico, e os estudos clínicos que combinaram ECT e cetamina produziram até aqui resultados mistos (BROWN & GOULD, 2026).

O interesse pela estimulação cerebral na depressão nasceu de estudos de neuroimagem que localizaram regiões particularmente envolvidas na patogênese do transtorno. Entre o fim da década de 1980 e o início da seguinte,

descreveu-se redução da atividade cortical e do fluxo sanguíneo cerebral no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de pacientes deprimidos. Esses achados sustentaram a hipótese da hipofrontalidade e tornaram a região o alvo natural da rTMS de alta frequência (DEBOWSKA *et al.*, 2023). Por outro lado, o córtex pré-frontal direito pode apresentar-se hiperativo na depressão, o que justifica abordá-lo por estimulação de baixa frequência (MARWAHA *et al.*, 2023).

Acima do nível regional, a depressão associa-se à desorganização de redes. A hiperconectividade mal-adaptativa da rede de modo padrão relaciona-se à ruminação e ao processamento autorreferencial, e o estriado e o hipocampo figuram entre as estruturas frequentemente desreguladas no transtorno depressivo maior (MILLER *et al.*, 2026). Déficits de conectividade cerebral global são repetidamente implicados na doença (JOHNSTON *et al.*, 2024). No plano subcortical, destaca-se a habênula lateral, centro anti-recompensa cujos disparos anormais suprimem a liberação de dopamina pela área tegmentar ventral e desorganizam a via de recompensa (DAS, 2020).

Cetamina

A cetamina é um fármaco quiral, empregado clinicamente como mistura racêmica de R- e S-cetamina. Sintetizada em 1962 como derivada da fenciclidina e aprovada pela FDA em 1970 como anestésico intravenoso, produz o estado de anestesia dissociativa, decorrente de estimulação límbica associada a inibição tálamo-cortical. Seu uso extrapolou o centro cirúrgico - dor crônica, sobretudo neuropática - e, pelas mesmas propriedades perceptivas, tornou-se substância de uso recreativo, sendo classificada como controlada na década de 1990. A virada psiquiátrica ocorreu com o estudo piloto de Berman e colaboradores (2000) e, sobretudo, com o ensaio de Zarate Jr. e colaboradores

(2006), que demonstrou efeito antidepressivo instalado em horas após infusão em dose subanestésica. A demonstração de que a latência de duas a quatro semanas não constituía restrição biológica incontornável deslocou a psiquiatria de um modelo monoaminérgico para outro centrado na neuroplasticidade e na modulação de circuitos. A pesquisa concentrou-se na depressão resistente ao tratamento (DRT) - falha a dois antidepressivos em dose e duração adequadas -, população em que as taxas de remissão podem ser inferiores a 15%. Esse percurso motivou o desenvolvimento da esketamina intranasal, com formulação, doses e base de evidências próprias, tratada em seção específica deste capítulo.

A cetamina é antagonista não competitivo do receptor NMDA, mecanismo que explica sua ação anestésica, mas não o efeito antidepressivo, dependente dos eventos desencadeados após o bloqueio. Em doses subanestésicas, o antagonismo ocorre preferencialmente em receptores NMDA de interneurônios GABAérgicos, produzindo desinibição e aumento transitório da liberação de glutamato no córtex pré-frontal; o glutamato ativa receptores AMPA, etapa essencial à resposta, estimulando a expressão de BDNF que, via TrkB, ativa a via mTORC1, com síntese de proteínas sinápticas e sinaptogênese no córtex pré-frontal e no hipocampo. Essa cascata explica a dissociação entre a meia-vida de eliminação (duas a quatro horas) e um benefício clínico que persiste por dias: a exposição farmacológica funciona como gatilho de alterações sinápticas duradouras. Descrevem-se ainda inibição da recaptação de monoaminas, atividade dopaminérgica, muscarínica e opioide - esta de importância indefinida -, redução de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 β , TNF- α), normalização da conectividade da rede de modo padrão e bloqueio dos disparos anormais da habênula lateral, com restauração

da via de recompensa. O papel antidepressivo do metabólito (2R,6R)-HNK, a suposta superioridade da R-cetamina e a metaplasticidade permanecem hipóteses de base predominantemente pré-clínica. O insucesso dos antagonistas NMDA puros e dos moduladores alostéricos positivos de AMPA indica que a eficácia não decorre de alvo isolado, mas de interações complexas entre circuitos e sistemas de sinalização.

O regime de referência é 0,5 mg/kg por infusão intravenosa em cerca de 40 minutos, em monoterapia ou associado a antidepressivo em curso. A relação dose-resposta não é linear e não há evidência de eficácia superior acima de 0,5 mg/kg, o que desaconselha escalada empírica de dose. O efeito surge em horas, atinge o máximo em torno de 24 horas e é de magnitude expressiva: metanálises descrevem *Hedges' g* de 1,52 entre 24 e 72 horas, com resposta de aproximadamente 54,5% e remissão de 28,9%, valores convergentes com dados de prática clínica. O benefício de uma dose isolada é, contudo, transitório, dissipando-se ao longo de dias a duas semanas, o que motivou o uso de infusões repetidas - sem redução documentada de eficácia, mas sem definição quanto a frequência, duração total, espaçamento e descontinuação. A ideação suicida reduz-se já no primeiro dia, com manutenção por até seis semanas sob infusões repetidas; tais desfechos referem-se a escalas clínicas e não demonstram redução de tentativas ou de mortalidade por suicídio. Comparações com eletroconvulsoterapia e rTMS são contraditórias, embora a vantagem da cetamina pareça concentrar-se na janela precoce e diluir-se após quatro a oito semanas. A associação com antidepressivos orais e com psicoterapia prolonga a resposta. Fora da depressão unipolar, há resultados favoráveis em depressão bipolar resistente e em transtornos de ansiedade, achados conflitantes em transtorno de estresse pós-traumático e no transtorno

obsessivo-compulsivo, e dados apenas preliminares em transtornos alimentares e por uso de substâncias, aplicações que devem ser consideradas experimentais.

Esketamina

A esketamina, uma das primeiras intervenções não monoaminérgicas de ação rápida aprovadas para a depressão, corresponde ao enantiômero S isolado da cetamina racêmica e apresenta afinidade cerca de 3 a 4 vezes maior pelo receptor NMDA, o que permite doses menores para efeito equivalente (HU; HUANG; XIE, 2026).

O mecanismo de ação da esketamina é o de antagonista não competitivo do receptor NMDA: a molécula se liga com alta afinidade aos canais iônicos e impede a passagem de cálcio e de sódio. Então, ao bloquear esses receptores localizados nos interneurônios GABAérgicos, diminui drasticamente a liberação do neurotransmissor inibitório GABA e, como consequência, reduz a inibição dos neurônios excitatórios, o que resulta em maior liberação de glutamato na fenda sináptica. A desinibição neural, decorrente do excesso de glutamato, estimula os receptores AMPA, que desencadeiam uma cascata de reações, elevando as concentrações de BDNF e acionando as vias de sinalização de Akt e mTOR. Esses processos aumentam a síntese de proteínas sinápticas, estimulam a sinaptogênese e restauram as conexões neurais prejudicadas pelo estresse (MILLER *et al.*, 2026; DAS, 2020).

Na prática clínica, a esketamina é administrada por via intranasal, com biodisponibilidade sistêmica menor, de cerca de 30% a 50%, devido à metabolização de primeira passagem no fígado e à perda de parte da dose por via nasal. O rápido efeito desse medicamento decorre da via de administração por absorção nasal, com concentração plasmática máxima entre

20 e 40 minutos. Sua meia-vida é de algumas horas; sua biotransformação ocorre no fígado e sua excreção na urina, principalmente na forma de metabólitos. É importante atenção às interações medicamentosas da esketamina, especialmente com benzodiazepínicos, lamotrigina, antipsicóticos e inibidores do CYP como os ISRS, que podem alterar sua eficácia ou perfil de segurança (MILLER *et al.*, 2026).

A esketamina tem um perfil de tolerabilidade favorável, embora apresente alguns efeitos adversos. Os efeitos mais frequentemente relatados durante o tratamento incluem dissociação e distorções transitórias. Outras complicações incluem sonolência, sedação, cefaleia, náuseas e, com menos frequência, elevações pressóricas dose-dependentes durante as sessões de aplicação. Na maioria das vezes, os sintomas adversos diminuem a sua incidência ao longo do tratamento. Para maior segurança, é importante realizar uma triagem antes da aplicação de esketamina. Algumas contraindicações incluem pacientes com hipertensão arterial grave e não controlada, doença vascular aneurismática, histórico de transtornos psicóticos ativos e gestantes. Além disso, essa substância apresenta alto potencial de abuso e é regulada. Dessa maneira, o spray nasal deve ser administrado sob supervisão médica, e o paciente precisa permanecer em observação por, no mínimo, 2 horas após a última aplicação. Esse monitoramento consiste em verificar a pressão arterial e certificar-se de que o paciente está cognitivamente pleno e sem outros efeitos adversos complexos (HU; HUANG; XIE, 2026; McINTYRE *et al.*, 2021).

As indicações clínicas para o uso da esketamina intranasal incluem o tratamento da depressão resistente ao tratamento, ou seja, pacientes que não responderam a pelo menos duas terapias adequadas com antidepressivos orais, e o manejo de sintomas depressivos graves,

incluindo depressão maior associada à ideação ou ao comportamento suicida agudo, indicação aprovada depois (HU; HUANG; XIE, 2026). Alguns dos principais estudos que fundamentam a utilização e a eficácia desse medicamento foram os ensaios TRANSFORM-2, SUSTAIN-1 e REAL-ESK. O estudo duplo-cego TRANSFORM-2 consagrou o papel da esketamina em doses flexíveis de 56 mg ou 84 mg. Nessa pesquisa demonstraram-se os efeitos clinicamente relevantes do uso da esketamina nasal combinada com um novo antidepressivo oral. Outro ensaio importante foi o SUSTAIN-1, que mostrou que o tratamento contínuo com esketamina reduzia o risco de uma nova crise depressiva. Em cenários reais, o estudo observacional REAL-ESK colaborou para as altas taxas de resposta e de efeito clínico em populações rotineiras (HU; HUANG; XIE, 2026).

A aprovação da esketamina intranasal ocorreu em 2019 pelo FDA na forma de spray nasal (Spravato) (DAS, 2020). O tratamento deve ser administrado em associação com um novo antidepressivo oral (geralmente um SSRI ou SNRI) e inicia-se com uma fase de indução, progredindo para doses de 56 mg ou 84 mg duas vezes por semana. No mês seguinte, inicia-se a fase de manutenção da droga. Entretanto, recomenda-se que, caso, nas 4 semanas iniciais, não haja melhora clínica, esse tratamento seja interrompido por falta de eficácia (McINTYRE *et al.*, 2021). Atualmente, outro avanço foi a possibilidade de utilizar a esketamina nasal, alternada com outras técnicas de neuromodulação, como a eletroconvulsoterapia ou a estimulação magnética transcraniana (DEBOWSKA *et al.*, 2023).

Cetamina versus esketamina

A cetamina é mistura racêmica dos enantiômeros R e S, enquanto a esketamina corresponde ao enantiômero S isolado, o que lhe

confere maior afinidade pelo receptor NMDA e permite doses menores para efeito equivalente; a fração R, presente apenas na cetamina, responde por ações adicionais sobre receptores opioides, dopaminérgicos e muscarínicos. As duas moléculas compartilham a via metabólica final, sendo convertidas em norcetamina e hidroxinorcetamina, mas diferem na farmacocinética: a cetamina intravenosa tem meia-vida de 2 a 4 horas, contra 7 a 12 horas da esketamina intranasal, cuja biodisponibilidade sistêmica é menor. Em termos de eficácia, a cetamina IV apresenta efeito robusto e homogêneo em metanálises (resposta de 54,5%; remissão de 28,9%), enquanto os ensaios controlados com esketamina intranasal mostram resultados mais modestos, ainda que dados de vida real descrevam taxas de resposta entre 47% e 80%. A escolha do antidepressivo associado também importa: em estudo de coorte, a combinação de esketamina com inibidor da recaptação de norepinephrina reduziu mortalidade e hospitalizações, e a associação de cetamina à ECT pode potencializar a resposta, ainda que às custas de maior comprometimento cognitivo. Do ponto de vista prático, a cetamina IV pode ser usada em monoterapia sob monitorização hospitalar ou ambulatorial, enquanto a esketamina intranasal, aplicada em clínicas sob supervisão médica por até duas horas e sempre associada a um antidepressivo oral, encontra-se mais consolidada na rotina assistencial (SESHADRI, PROKOP E SINGH, 2024; JOHNSTON *et al.*, 2024; HU; HUANG; XIE, 2026).

Segurança, farmacovigilância e potencial de abuso

A aplicação clínica da cetamina e da esketamina exige protocolos rigorosos de farmacovigilância devido ao seu perfil farmacodinâmico e histórico de uso recreativo. Os efeitos adversos mais frequentes associados a esses fármacos são sintomas dissociativos e

psicotomiméticos, observados em 40% a 60% dos pacientes, possuindo natureza tipicamente transitória e resolução espontânea em curto prazo (HU *et al.*, 2026). Aumentos temporários da pressão arterial e da frequência cardíaca também são significativos, exigindo monitoramento hemodinâmico por pelo menos duas horas após cada dose. Outros efeitos agudos comuns incluem sedação (62%) (MILLER *et al.*, 2026), tontura, náuseas, vertigem e sonolência (MARWAHA *et al.*, 2023). Complicações graves, como crises hipertensivas (0,4%), perda de consciência (0,2%) e o agravamento da ideação suicida (<0,1%) (MILLER *et al.*, 2026), são consideradas raras, mas reforçam a necessidade de supervisão médica.

O uso prolongado desses medicamentos está associado ao risco de comprometimento cognitivo, afetando a memória verbal, de trabalho e espacial. Adicionalmente, deve-se considerar o potencial de toxicidade urológica, manifestada como cistite ulcerativa, além de toxicidade hepatobiliar e possíveis alterações estruturais cerebrais (redução de substância cinzenta e branca) observadas em contextos de abuso persistente. No que tange ao potencial de abuso e dependência, a cetamina possui histórico de uso recreativo por sua interação com circuitos de recompensa cerebral. No entanto, quando administrada em ambiente médico controlado, o risco de dependência torna-se extremamente baixo. Dados pré-clínicos sustentam essa tese ao demonstrarem a ausência de indução de plasticidade sináptica no núcleo accumbens após administrações repetidas.

Em pacientes idosos, é necessário maior cuidado devido à maior vulnerabilidade cardiovascular e variações na eficácia. No campo das interações medicamentosas, a cetamina pode ter seus efeitos reduzidos ou bloqueados se administrada concomitantemente a benzodiazepínicos e lamotrigina (MILLER *et al.*, 2026).

Ademais, uma vez que o fármaco é metabolizado no fígado via enzimas CYP3A4 e CYP2B6, sua concentração plasmática pode sofrer variações em caso de interação com inibidores ou indutores enzimáticos (DAS, 2020).

Portanto, o uso dessas terapias requer administração estrita sob supervisão de especialistas em centros certificados, com observação clínica mínima de duas horas após a administração, a fim de garantir a estabilidade hemodinâmica e a resolução de sintomas dissociativos.

Neuromodulação na psiquiatria contemporânea

Entre as estratégias de neuromodulação com elevada eficácia antidepressiva, destaca-se a eletroconvulsoterapia (ECT). O mecanismo de ação dessa técnica consiste na aplicação de uma corrente elétrica pelo cérebro para induzir uma crise convulsiva generalizada e controlada. Seus efeitos envolvem o aumento na força das sinapses por meio de uma maior capacidade de gerar potenciação de longa duração, a qual está reduzida em indivíduos com transtorno depressivo maior. Apesar de sua eficácia, o tratamento requer múltiplas sessões e pode ocasionar efeitos adversos cognitivos (BROWN; GOULD, 2026), o que foi percebido em estudos com camundongos fêmeas adultos. Os animais foram submetidos a eletroconvulsoterapia repetida e apresentaram prejuízos de memória e alterações na plasticidade sináptica de acordo com parâmetros pré-estabelecidos. Contudo, esses resultados ainda precisam ser confirmados em machos e humanos, além de que modelos animais não representam completamente a depressão humana, o que limita as evidências encontradas

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) constitui uma das principais estratégias não invasivas de neuromodulação empregadas na depressão resistente. O meca-

nismo de ação da rTMS baseia-se na aplicação de um campo eletromagnético e da estimulação de regiões específicas do cérebro para modular a atividade de diferentes estruturas e circuitos cerebrais. A técnica atua sobretudo no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, área que apresenta redução da atividade em indivíduos com depressão (Marwaha *et al.*, 2023). A resposta terapêutica à rTMS pode variar de 30% a 90%, dependendo do protocolo utilizado. Além de seus efeitos sobre os sintomas depressivos, estudos apontam redução de aproximadamente 50% da ideação suicida, reforçando sua possível contribuição para a prevenção do suicídio (DĘBOWSKA *et al.*, 2023).

Evidências científicas comprovam a eficácia da rTMS no manejo da depressão resistente ao tratamento (TRD), com altas taxas de resposta e remissão. Nesse sentido, a terapia promove neuroplasticidade - o que está intimamente atrelado à recuperação dos transtornos mentais -, além de modificar a atividade sináptica, alterar a neurotransmissão e modular diferentes circuitos neurais. Entretanto, a rTMS parece apresentar eficácia inferior à ECT no caso de indivíduos com casos mais graves de transtorno depressivo maior.

Outras abordagens de neuromodulação também têm sido estudadas para o tratamento da depressão. Entre elas, a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) apresentou resultados favoráveis em meta-análises, embora seus efeitos antidepressivos sejam mais modestos quando comparados aos de técnicas mais estabelecidas. Como vantagens, a tDCS apresenta baixo custo, boa tolerabilidade e perfil favorável de segurança, apesar do raro risco de desencadeamento de mania em pacientes predispostos. Por sua vez, a estimulação cerebral profunda (DBS) permanece principalmente no campo experimental. Embora estudos de menor porte tenham apontado resultados promissores,

ensaios clínicos controlados não demonstraram, até o momento, benefício consistente em relação ao placebo (MARWAHA *et al.*, 2023).

A cetamina, por sua vez, apresenta ação antidepressiva rápida, embora a manutenção de seus efeitos possa exigir administrações repetidas (BROWN; GOULD, 2026). Além de ser empregada isoladamente, a cetamina em baixas doses também tem sido investigada como tratamento adjuvante a outras intervenções para transtornos depressivos, incluindo a própria ECT (JOHNSTON *et al.*, 2024). Essa possibilidade de associação amplia as estratégias terapêuticas disponíveis para o manejo da depressão.

CONCLUSÃO

O avanço na utilização da cetamina, esketamina e técnicas de neuromodulação apontam para uma transição do modelo de "tentativa e erro" para uma estratégia de medicina de precisão baseada na identificação de biomarcadores preditivos clínicos, biológicos ou de neuroimagem (HU *et al.*, 2026; MCINTYRE *et al.*, 2021). A exploração da metaplasticidade sináptica surge como uma fronteira vital, permitindo o desenvolvimento de protocolos que integrem cetamina e neuromodulação de forma intermitente para maximizar a sinergia e prolongar a durabilidade da resposta (DEBOWSKA *et al.*, 2023; BROWN *et al.*, 2025). Estudos futuros devem priorizar comparações diretas (head-to-head) entre formulações intravenosas e intranasais, além de refinar a escolha do antidepressivo oral adjuvante, visto que combinações com IRSNs demonstraram maior eficácia na redução de mortalidade e recaídas, enquanto ISRSs podem ser preferíveis no manejo do risco suicida agudo (DEL CASALE *et al.*, 2025).

A expansão para novas moléculas, como o enantiômero (R)-cetamina e o metabólito

(2R,6R)-HNK, promete oferecer efeitos antidepressivos robustos com menor potencial de abuso e efeitos dissociativos (DAS, 2020; JOHNSTON *et al.*, 2024). Paralelamente, há uma necessidade imperativa de estudos longitudinais superiores a um ano para caracterizar a segurança a longo prazo, monitorando riscos de tolerância, dependência e toxicidade urológica (MARWAHA *et al.*, 2023; MCINTYRE *et al.*, 2021). Por fim, a implementação de modelos de telepsiquiatria com autoadministração supervisionada e novas formulações de liberação prolongada podem ampliar a acessibilidade ao tratamento em áreas remotas, desde que amparadas por diretrizes de segurança rigorosas (HU *et al.*, 2026; MILLER *et al.*, 2026)

Em suma, a integração da cetamina, da esketamina e das técnicas de neuromodulação representa um marco transformador na psiquiatria, consolidando a transição do modelo monoaminérgico tradicional para um paradigma focado na modulação glutamatérgica e na restauração da neuroplasticidade. O maior benefício dessas intervenções reside na rapidez de sua ação, que, ao promoverem rápida sinaptogênese, essas terapias oferecem uma janela terapêutica inestimável para pacientes refratários e para a mitigação emergencial da ideação suicida.

No entanto, a literatura revisada é enfática ao evidenciar que o alívio imediato, por si só, não garante a estabilidade a longo prazo. A sustentabilidade dos benefícios dessas intervenções depende intrinsecamente de estratégias combinadas. A associação sinérgica de cetamina ou esketamina com ISRSs ou ISRSNs, com a neuromodulação e com intervenções psicoterapêuticas revela-se fundamental para prolongar os ganhos neuroplásticos agudos e prevenir recaídas.

Contudo, essa quebra de paradigma exige uma responsabilidade clínica proporcional à sua eficácia. A atual carência de dados robustos

que respaldem a segurança do uso contínuo a longo prazo, associada aos riscos de efeitos dissociativos, oscilações hemodinâmicas, potencial de abuso e toxicidades sistêmicas, reforça que essas ferramentas não são isentas de complexidade. As evidências atuais amparam com firmeza o uso para manejo agudo e de

resgate, mas ainda não endossam a manutenção indiscriminada prolongada. A psiquiatria intervencionista consolida-se, portanto não apenas como um último recurso, mas como uma via de esperança concreta e baseada em evidências para a depressão resistente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BROWN, K. A.; GOULD, T. D. Intermittent ketamine and neuromodulation treatment evoke synergistic antidepressant-relevant action. *Biological Psychiatry*, v. 98, p. 1151, 2025. DOI: 10.1016/j.biopsych.2025.07.006.

DAS, J. Repurposing of drugs – the ketamine story. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 63, p. 13514, 2020. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00987.

DEBOWSKA, W.; *et al.* Transcranial magnetic stimulation and ketamine: implications for combined treatment in depression. *Frontiers in Neuroscience*, v. 17, p. 1267647, 2023. DOI: 10.3389/fnins.2023.1267647.

DEL CASALE, A.; *et al.* Esketamine combined with SSRI or SNRI for treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry*, v. 82, p. 810, 2025. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2025.1234.

HU, H. L.; *et al.* A comprehensive review of the clinical progress of esketamine: from anesthesia to antidepressant therapy. *Medicine*, v. 105, p. e48570, 2026. DOI: 10.1097/MD.00000000000048570.

JOHNSTON, J. N.; *et al.* Ketamine in neuropsychiatric disorders: an update. *Neuropsychopharmacology*, v. 49, p. 23, 2024. DOI: 10.1038/s41386-023-01567-9.

MARWAHA, S.; *et al.* Novel and emerging treatments for major depression. *The Lancet*, v. 401, p. 141, 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00045-6.

MCINTYRE, R. S.; *et al.* Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *American Journal of Psychiatry*, v. 178, p. 383, 2021. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20091336.

MILLER, C. H.; *et al.* Ketamine pharmacotherapy for major depressive disorder: a narrative review. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 145, p. 111651, 2026. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2025.111651.

SESHADRI, A.; *et al.* Efficacy of intravenous ketamine and intranasal esketamine with dose escalation for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 356, p. 379, 2024. DOI: 10.1016/j.jad.2023.12.045.