

NOVOS ANTIDEPRESSIVOS E MODULADORES GLUTAMATÉRGICOS PARA DEPRESSÃO GERIÁTRICA

NEW ANTIDEPRESSANTS AND GLUTAMATERGIC MODULATORS FOR GERIATRIC DEPRESSION

NUEVOS ANTIDEPRESIVOS Y MODULADORES GLUTAMATÉRGICOS PARA LA DEPRESIÓN GERIÁTRICA

Ana Carolina Cavalheiro Manarelli¹
André Gordilho Joaquim de Carvalho²
Geovanna Saijo Cebalho da Silva³
Gislene Vânia Pereira⁴
Ivonete Formiga Garcia⁵
João Paulo Ávila Fernandes⁶
Leonardo Queiroz Lopes⁷
Lucas dos Anjos Seabra⁸
Maria Fernanda Stuart Holmes Rocha⁹
Ozório Malaquias Marques Neto¹⁰

RESUMO: O presente trabalho é uma revisão sistemática da literatura que investiga a eficácia e segurança dos novos antidepressivos e moduladores glutamatérgicos no tratamento da Depressão Maior (DM) em pacientes geriátricos, com foco em indivíduos com Depressão Resistente ao Tratamento. A metodologia seguiu o protocolo PRISMA, utilizando bases de dados como PubMed e Scopus, com pesquisa de artigos publicados entre 2020 e 2024 e o uso de termos-chave como “Idosos”, “Depressão maior”, “Depressão resistente”, “Moduladores glutamatérgicos”, “Esketamina”. Os achados confirmam que a DM em idosos é marcada por disfunção sináptica e neuroinflamação, limitando a eficácia dos tratamentos monoaminérgicos convencionais. A emergência da esketamina representa um avanço crucial, demonstrando ação ultrarrápida e robusta em casos de DRT, ao restaurar a neuroplasticidade sináptica. Contudo, o seu uso na população idosa exige monitoramento rigoroso devido ao risco de aumento transitório da pressão arterial e dissociação. Alternativamente, os novos agentes não-monoaminérgicos, como a agomelatina, oferecem perfis de segurança mais limpos, sendo ideais para o manejo crônico e para pacientes em polifarmácia. A conclusão é que o manejo da depressão geriátrica exige uma abordagem personalizada, que combine a ação rápida dos moduladores glutamatérgicos com a segurança dos novos agentes para a manutenção, priorizando a tolerabilidade e a preservação da função cognitiva para reverter a resistência terapêutica e melhorar a qualidade de vida.

Palavras-chave: Idosos. Depressão maior. Depressão resistente. Moduladores glutamatérgicos. Esketamina.

¹Graduada em Farmácia, Centro Universitário Leonardo da Vinci (Uniasselvi).

²Graduado em Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

³Graduada em Medicina, Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG.

⁴Graduada em Farmácia, Centro Universitário Leonardo da Vinci (Uniasselvi).

⁵Graduado em medicina, Unifacisa.

⁶Graduado em medicina, Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES).

⁷Graduado em medicina, Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA).

⁸Graduando de medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios - FCM/TR.

⁹Graduada em medicina, Centro universitário de João Pessoa- UNIPÊ.

¹⁰Graduado em medicina, Universidade nove de julho – UNINOVE.

ABSTRACT: The present study is a systematic literature review that investigates the efficacy and safety of new antidepressants and glutamatergic modulators in the treatment of Major Depression (MD) in geriatric patients, with a focus on individuals with Treatment-Resistant Depression. The methodology followed the PRISMA protocol, using databases such as PubMed and Scopus, with a search of articles published between 2020 and 2024 and the use of key terms such as “Older adults,” “Major depression,” “Treatment-resistant depression,” “Glutamatergic modulators,” and “Esketamine.” The findings confirm that MD in older adults is characterized by synaptic dysfunction and neuroinflammation, limiting the effectiveness of conventional monoaminergic treatments. The emergence of esketamine represents a crucial breakthrough, demonstrating ultrarapid and robust action in cases of TRD by restoring synaptic neuroplasticity. However, its use in the elderly population requires strict monitoring due to the risk of transient increases in blood pressure and dissociation. Alternatively, new non-monoaminergic agents, such as agomelatine, offer cleaner safety profiles, making them ideal for long-term management and for patients undergoing polypharmacy. The conclusion is that the management of geriatric depression requires a personalized approach that combines the rapid action of glutamatergic modulators with the safety of new agents for maintenance, prioritizing tolerability and the preservation of cognitive function in order to reverse therapeutic resistance and improve quality of life.

Keywords: Older adults. Major depression. Treatment-resistant depression. Glutamatergic modulators. Esketamine.

RESUMEN: El presente trabajo es una revisión sistemática de la literatura que investiga la eficacia y seguridad de los nuevos antidepresivos y moduladores glutamatérgicos en el tratamiento de la Depresión Mayor (DM) en pacientes geriátricos, con énfasis en individuos con Depresión Resistente al Tratamiento. La metodología siguió el protocolo PRISMA, utilizando bases de datos como PubMed y Scopus, con una búsqueda de artículos publicados entre 2020 y 2024 y el uso de términos clave como “Adultos mayores”, “Depresión mayor”, “Depresión resistente”, “Moduladores glutamatérgicos” y “Esketamina”. Los hallazgos confirman que la DM en adultos mayores se caracteriza por disfunción sináptica y neuroinflamación, lo que limita la eficacia de los tratamientos monoaminérgicos convencionales. La aparición de la esketamina representa un avance crucial, demostrando una acción ultrarrápida y robusta en casos de DRT al restaurar la neuroplasticidad sináptica. Sin embargo, su uso en la población geriátrica requiere un monitoreo estricto debido al riesgo de aumento transitorio de la presión arterial y fenómenos de disociación. Alternativamente, los nuevos agentes no monoaminérgicos, como la agomelatina, ofrecen perfiles de seguridad más limpios, siendo ideales para el manejo crónico y para pacientes en polifarmacia. La conclusión es que el manejo de la depresión geriátrica requiere un enfoque personalizado que combine la acción rápida de los moduladores glutamatérgicos con la seguridad de los nuevos agentes para el mantenimiento, priorizando la tolerabilidad y la preservación de la función cognitiva para revertir la resistencia terapéutica y mejorar la calidad de vida.

Palabras clave: Adultos mayores. Depresión mayor. Depresión resistente. Moduladores glutamatérgicos. Esketamina.

I. INTRODUÇÃO

A Depressão Maior (DM) representa um dos transtornos neuropsiquiátricos mais prevalentes e debilitantes na população idosa, afetando significativamente a qualidade de vida, a funcionalidade cognitiva e aumentando o risco de morbidade e mortalidade (KIM et al., 2024). Estima-se que até 20% dos indivíduos com idade superior a 65 anos manifestem sintomas depressivos.

Sabe-se que a DM em idosos está frequentemente associada a comorbidades médicas crônicas, resultando em desfechos clínicos mais pobres em comparação com pacientes mais jovens. A complexidade do manejo da depressão geriátrica reside na sua apresentação atípica, muitas vezes mascarada por queixas somáticas, e na menor tolerância aos efeitos colaterais dos tratamentos farmacológicos convencionais (TAYLOR et al., 2023).

A base do tratamento farmacológico da DM, historicamente, tem se concentrado em agentes que modulam as monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina), como os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN) (FADEL et al., 2022). No entanto, aproximadamente um terço dos pacientes geriátricos não alcança a remissão completa com o tratamento inicial, caracterizando a chamada Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), ou apresenta recaídas frequentes, levando a uma busca urgente por novas vias de intervenção (DE ALMEIDA et al., 2020).

3693

A ineficácia dos tratamentos convencionais na depressão geriátrica é frequentemente atribuída a alterações neurobiológicas específicas que ocorrem com o envelhecimento. Essas alterações incluem a redução da neuroplasticidade, a diminuição do volume hipocampal e a presença de inflamação crônica de baixo grau, que impactam a eficácia das vias monoaminérgicas tradicionais (KIM et al., 2024).

Nesse contexto, os moduladores do sistema glutamatérgico emergiram como uma das vias mais promissoras no campo da psiquiatria. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central (SNC) e a sua disfunção tem sido consistentemente associada à fisiopatologia da DM e à atrofia neuronal observada em áreas cerebrais relacionadas ao humor e à cognição (FADEL et al., 2022).

O principal marco na modulação glutamatérgica foi o desenvolvimento e a aprovação da esketamina, um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (DE ALMEIDA et al., 2020). A esketamina demonstrou eficácia de ação ultrarrápida e potente

em casos de DRT, incluindo populações geriátricas, oferecendo uma alternativa vital para crises depressivas e situações de alto risco de suicídio, onde a latência de semanas dos antidepressivos tradicionais é inaceitável (TAYLOR et al., 2023).

Entretanto, o uso da esketamina levanta questões importantes, particularmente na população idosa, devido aos seus potenciais efeitos colaterais agudos, como dissociação, aumento da pressão arterial e sedação, que requerem monitoramento clínico intensivo. Isso impulsiona a pesquisa por novos compostos glutamatérgicos com perfis de segurança e tolerabilidade aprimorados, que mantenham a rápida e robusta ação antidepressiva (KIM et al., 2024).

Além dos antagonistas diretos do NMDA, a pesquisa tem explorado outros pontos do ciclo do glutamato. Incluem-se os moduladores alostéricos positivos dos receptores AMPA e os agentes que atuam nos mecanismos de recaptação e transporte de glutamato e GABA (ácido gama-aminobutírico), buscando restaurar o equilíbrio excitatório/inibitório no SNC. A modulação desses alvos pode oferecer uma ação mais suave e específica, potencialmente mais adequada para o manejo crônico da depressão geriátrica (FADEL et al., 2022).

Simultaneamente, o desenvolvimento de antidepressivos não-monoaminérgicos continua em andamento. Esses novos agentes visam vias como a inflamação, os sistemas opióides e os receptores de melatonina (agomelatina, por exemplo), proporcionando opções terapêuticas com mecanismos de ação distintos e, potencialmente, menos interações medicamentosas e efeitos colaterais cognitivos e sexuais, fatores críticos na adesão ao tratamento em idosos (TAYLOR et al., 2023).

A necessidade de tratamentos mais eficazes e seguros é particularmente aguda na depressão geriátrica, onde a polifarmácia e a vulnerabilidade orgânica limitam o uso de muitos agentes (DE ALMEIDA et al., 2020). A compreensão de que a depressão em idosos envolve neuroinflamação e atrofia sináptica posiciona os moduladores glutamatérgicos e os novos agentes não-monoaminérgicos na vanguarda da psiquiatria geriátrica moderna.

O presente trabalho tem como objetivo revisar as evidências científicas mais recentes sobre a eficácia e segurança dos novos antidepressivos e moduladores glutamatérgicos, como a esketamina e outros agentes em desenvolvimento, no tratamento da Depressão Maior resistente ao tratamento ou de início tardio em pacientes geriátricos.

2. METODOLOGIA

Para alcançar o objetivo de revisar as evidências sobre a eficácia e segurança dos novos antidepressivos e moduladores glutamatérgicos no tratamento da Depressão Geriátrica, este trabalho foi conduzido como uma Revisão Sistemática da Literatura. A metodologia aplicada buscou garantir o rigor científico, a transparência e a reprodutibilidade, seguindo as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

1. Pergunta de Pesquisa

A questão norteadora foi estruturada utilizando a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparador e *Outcome*/Desfecho), conforme o objetivo estabelecido, descrito na tabela 1.

Tabela 1: Estratégia PICO

Elemento	Descrição
P	Pacientes Geriátricos (idade > 65 anos) com Depressão Maior (DM) ou Depressão (População/Pacientes)
I (Intervenção)	Uso de Moduladores Glutamatérgicos (ex: esketamina) e/ou Novos Antidepressivos não-monoaminérgicos.
C (Comparador)	Antidepressivos convencionais (ex: ISRS, IRSN) ou Placebo.
O (<i>Outcome</i> /Desfecho)	Eficácia (taxas de remissão/resposta) e Segurança/Tolerabilidade (efeitos colaterais e interações)

3695

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

2. Bases de Dados e Palavras-Chave

As bases de dados eletrônicas selecionadas para a busca serão PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science e LILACS, devido à sua relevância na literatura biomédica e psiquiátrica.

Tabela 2: Palavras-Chave e Sinônimos

Conceito	Descritores em Português (DeCS)	Descritores em Inglês (MeSH)
População	Idosos; Geriátrico; Terceira idade	"Older Adults"; Geriatric; Elderly; Aged > 65
Depressão	Depressão maior; Depressão resistente; Depressão tardia	"Major Depressive Disorder"; "Treatment-Resistant Depression"
Intervenção	Moduladores glutamatérgicos; Esketamina; Antagonistas NMDA; Novos antidepressivos	"Glutamatergic Modulators"; Esketamine; NMDA antagonists; "New Antidepressants"

Conceito	Descritores em Português (DeCS)	Descritores em Inglês (MeSH)
Desfecho	Eficácia; Segurança; Tolerabilidade	Efficacy; Safety; Tolerability; Remission

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

3. Estratégia de Busca e Operadores Booleanos

A estratégia de busca será construída utilizando os operadores booleanos AND (interseção entre conceitos) e OR (sinônimos dentro do mesmo conceito).

Tabela 3: Estratégia de Busca

Etapa	Combinação de Termos
1	((("Older Adults" OR Geriatric OR Elderly OR "Aged > 65"))
2	((("Major Depressive Disorder" OR "Treatment-Resistant Depression"))
3	((("Glutamatergic Modulators" OR Esketamine OR "NMDA antagonists" OR "New Antidepressants"))

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

3696

4. Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram definidos conforme tabela 4.

Critério de inclusão	Critério de exclusão
Artigos originais de pesquisa (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos observacionais) e revisões sistemáticas/meta-análises	Artigos duplicados, editoriais, cartas ao editor, resumos de congresso e capítulos de livros.
Estudos que abordem o tratamento farmacológico da DM ou DRT em pacientes com idade média ou corte de idade > 65 anos.	Estudos <i>in vitro</i> ou em modelos animais.
Estudos que investiguem a eficácia e/ou segurança de moduladores glutamatérgicos ou novos antidepressivos não-monoaminérgicos.	Estudos focados exclusivamente em terapias não farmacológicas (ex: eletroconvulsoterapia, estimulação magnética transcraniana).
Artigos publicados nos idiomas Português, Inglês e Espanhol.	-
Artigos publicados nos últimos cinco anos a fim de garantir a atualização sobre novos agentes.	-

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

5. Seleção dos Estudos e Extração de Dados

1. Identificação: Os resultados das buscas foram importados para um *software* gerenciador de referências para remoção de duplicatas.
2. Triagem: Os revisores independentes realizaram a leitura dos títulos e resumos aplicando os critérios de inclusão e exclusão preliminares.
3. Elegibilidade: Os artigos pré-selecionados tiveram seus textos completos lidos na íntegra para a aplicação final e rigorosa dos critérios. Discordâncias serão resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A Depressão Maior em pacientes geriátricos apresenta um perfil clínico e neurobiológico complexo que desafia a eficácia das terapias antidepressivas convencionais baseadas na modulação monoaminérgica (KIM et al., 2024). Essa faixa etária exibe taxas mais altas de Depressão Resistente ao Tratamento e maior vulnerabilidade aos efeitos colaterais (FADEL et al., 2022). O campo da psiquiatria geriátrica tem, portanto, voltado sua atenção para a investigação de novos mecanismos de ação, especialmente aqueles que promovem a neuroplasticidade e contornam as limitações das terapias de primeira linha.

3697

A Hipótese Glutamatérgica e a Disfunção Sináptica

A compreensão moderna da DM tem se afastado da visão exclusivamente monoaminérgica para abraçar a hipótese glutamatérgica, que postula que a disfunção do neurotransmissor excitatório glutamato e a consequente redução da neuroplasticidade são centrais na patogênese da depressão (TAYLOR et al., 2023). Em idosos, essa disfunção é exacerbada pela atrofia estrutural observada no hipocampo e no córtex pré-frontal, áreas cruciais para a regulação do humor e cognição (DE ALMEIDA et al., 2020). Essa base fisiopatológica é o fundamento para a busca por agentes que atuam nos receptores de glutamato para restaurar rapidamente a função sináptica.

O Papel Disruptivo da Esketamina na DRT Geriátrica

A esketamina, um antagonista do receptor NMDA com perfil de ação ultrarrápido, representa um avanço paradigmático no tratamento da DRT, incluindo pacientes geriátricos. Ao bloquear o receptor NMDA, a esketamina induz uma rápida liberação de glutamato, ativando os receptores AMPA e promovendo o aumento da neuroplasticidade sináptica (FADEL et al., 2022). Ensaios clínicos recentes (2020-2023) demonstraram que a esketamina intranasal, quando utilizada como terapia adjuvante a um antidepressivo oral, resulta em taxas de resposta e remissão significativamente maiores em idosos com DRT em comparação com placebo mais antidepressivo oral, mesmo que os efeitos sejam transientes e necessitem de manutenção (KIM et al., 2024).

Apesar da eficácia robusta, a introdução da esketamina levanta considerações cruciais de segurança na população geriátrica, dada a polifarmácia e a maior sensibilidade a eventos adversos (TAYLOR et al., 2023). Os efeitos colaterais mais relevantes incluem a dissociação e o aumento transitório da pressão arterial (PA), o que exige a administração do fármaco em ambiente clínico supervisionado e um monitoramento hemodinâmico rigoroso durante e após o tratamento (DE ALMEIDA et al., 2020). A literatura recente enfatiza que, apesar dos riscos, a esketamina é geralmente bem tolerada na ausência de doença cardiovascular grave descompensada, destacando a necessidade de uma triagem clínica prévia e cuidadosa.

3698

A busca por moduladores glutamatérgicos com perfis de tolerabilidade aprimorados, que possam ser utilizados cronicamente e com menor necessidade de monitoramento intensivo, está em curso. Esses incluem agentes que não atuam diretamente no receptor NMDA, como os moduladores alostéricos positivos dos receptores AMPA e inibidores da recaptação de glutamato. O objetivo é induzir os efeitos neuroplásticos de forma mais sutil e prolongada, buscando um equilíbrio excitatório-inibitório (FADEL et al., 2022). Esta classe de compostos pode, no futuro, oferecer alternativas mais seguras para o tratamento de longo prazo da depressão em idosos.

Além da modulação glutamatérgica, o desenvolvimento farmacológico tem explorado outras vias independentes das monoaminas. A agomelatina, um agonista dos receptores de melatonina MT₁/MT₂ e antagonista 5-HT_{2C}, é um exemplo de agente que visa restaurar os ritmos circadianos e modular a neurotransmissão de forma distinta (KIM et al., 2024). Sua eficácia na depressão geriátrica tem sido demonstrada com um perfil de efeitos colaterais favorável, notadamente a baixa incidência de disfunção sexual e sonolência diurna, o que contribui positivamente para a adesão do paciente idoso ao tratamento.

O Alvo da Neuroinflamação Geriátrica

A neuroinflamação crônica de baixo grau é uma característica distintiva do envelhecimento e da patogênese da depressão tardia. O aumento das citocinas pró-inflamatórias (ex: IL-6, TNF- alfa) pode levar à diminuição da síntese de neurotransmissores monoaminérgicos e à resistência aos antidepressivos tradicionais (TAYLOR et al., 2023). Novas pesquisas estão focadas em agentes que atuam como anti-inflamatórios ou que modulam vias de estresse oxidativo, como coquetéis de vitaminas específicas e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) adjuvantes, embora a evidência de segurança no uso prolongado em idosos ainda exija mais estudos controlados.

A Importância da Cognição e Funcionalidade

Um desafio crítico na depressão geriátrica é a coexistência frequente de disfunção cognitiva. Os antidepressivos ideais para idosos não devem apenas melhorar o humor, mas também preservar ou até melhorar a cognição e a funcionalidade. Agentes com perfis anticolinérgicos (como muitos antidepressivos tricíclicos) são estritamente evitados devido ao risco de delirium e prejuízo cognitivo. Os novos moduladores glutamatérgicos, ao promoverem a neuroplasticidade, têm o potencial de oferecer benefícios cognitivos adicionais, um ponto de grande interesse na pesquisa atual (KIM et al., 2024).

3699

Desafios da Polifarmácia e Interações Medicamentosas

A polifarmácia, comum em idosos devido às múltiplas comorbidades, aumenta drasticamente o risco de interações medicamentosas e reações adversas (DE ALMEIDA et al., 2020). Os novos agentes farmacológicos devem ser desenvolvidos com perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos que minimizem o envolvimento das enzimas do citocromo P450 (TAYLOR et al., 2023). A agomelatina e outros agentes com vias metabólicas menos dependentes do CYP são, nesse sentido, preferíveis, garantindo maior segurança e previsibilidade no contexto da comorbidade geriátrica.

Em suma, a emergência dos moduladores glutamatérgicos e dos novos agentes não-monoaminérgicos representa uma mudança de paradigma na psiquiatria geriátrica, afastando o foco exclusivo nas monoaminas e priorizando a neuroplasticidade e a segurança (FADEL et al., 2022). Essa inovação é crucial para superar a limitação da DRT e oferecer tratamentos mais eficazes e toleráveis para a crescente população de idosos deprimidos.

4. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática confirmou que a Depressão Maior na população geriátrica constitui uma síndrome neurobiológica distinta, frequentemente resistente aos tratamentos convencionais (DE ALMEIDA et al., 2020). A ineficácia dos antidepressivos monoaminérgicos tradicionais nessa faixa etária, aliada à baixa tolerabilidade e ao alto risco de interações medicamentosas, pavimentou o caminho para a emergência de terapias com mecanismos de ação radicalmente novos (TAYLOR et al., 2023). Esta discussão explora em profundidade a eficácia e segurança dos novos moduladores glutamatérgicos e de outros agentes não-monoaminérgicos, utilizando referências científicas distintas para enriquecer a análise.

A Depressão Resistente ao Tratamento em idosos é intrinsecamente ligada à neuroinflamação crônica e à disfunção sináptica, processos exacerbados pelo envelhecimento (KIM et al., 2024). A persistência de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF-alfa, demonstrou inibir a síntese de neurotransmissores monoaminérgicos e prejudicar a ação de seus receptores, criando uma barreira fisiológica à resposta aos tratamentos de primeira linha (SANTOS et al., 2022).

O principal avanço terapêutico reside na modulação do sistema glutamatérgico. A esketamina, um antagonista do receptor NMDA, demonstrou ser um divisor de águas pela sua capacidade de induzir uma ação antidepressiva ultrarrápida e potente, algo crucial para idosos com alto risco de suicídio ou crises depressivas graves (MACHADO et al., 2024). A esketamina age promovendo a explosão da liberação de glutamato e a subsequente ativação do receptor AMPA, restaurando a função sináptica e revertendo os déficits de neuroplasticidade associados à DM (FADEL et al., 2022).

Apesar da eficácia, o uso da esketamina em idosos exige cautela extrema e monitoramento intensivo. A maior vulnerabilidade cardiovascular e o risco de aumento transitório da pressão arterial e de dissociação impõem a necessidade de administração supervisionada em ambiente clínico, limitando a sua aplicabilidade para o tratamento de

manutenção crônica (SOARES et al., 2021). A seleção cuidadosa do paciente, excluindo aqueles com hipertensão descontrolada ou histórico de psicose, é fundamental para garantir a segurança (KIM et al., 2024).

A pesquisa em busca de moduladores com melhor perfil de segurança tem se concentrado em outros pontos da via glutamatérgica. O desenvolvimento de moduladores alostéricos positivos dos receptores AMPA e a investigação de agentes que atuam na recaptação de glutamato representam a segunda geração de terapias glutamatérgicas. O objetivo é alcançar um efeito neuroplástico sustentado, mas com menor risco de eventos adversos psicomiméticos e cardiovasculares, tornando-os mais adequados para a terapia de longo prazo em idosos frágeis (LIMA et al., 2023).

Paralelamente à via glutamatérgica, o desenvolvimento de antidepressivos com mecanismos não-monoaminérgicos oferece alternativas cruciais no contexto da polifarmácia geriátrica. A agomelatina, por exemplo, atua como agonista dos receptores de melatonina (MT₁/MT₂) e antagonista 5-HT_{2C} (TAYLOR et al., 2023). Seu mecanismo contribui para a ressincronização dos ritmos circadianos, frequentemente desregulados na depressão geriátrica, com a vantagem de apresentar um perfil de efeitos colaterais favorável, como baixa incidência de disfunção sexual e um perfil metabólico mais limpo, favorecendo a adesão (RIBEIRO et al., 2021).

3701

Reconhecendo o papel central da neuroinflamação, estudos têm explorado o uso de agentes anti-inflamatórios e antioxidantes como terapia adjuvante para a DRT em idosos (GARCIA et al., 2024). Compostos como minociclina e N-acetilcisteína demonstraram, em modelos preliminares, a capacidade de reduzir marcadores inflamatórios e melhorar a resposta antidepressiva (SANTOS et al., 2022). No entanto, a tradução desses achados para a prática clínica exige grandes ensaios clínicos controlados, considerando o risco de toxicidade associado ao uso crônico de anti-inflamatórios em idosos.

A principal limitação para a escolha de antidepressivos em idosos é a polifarmácia. A maioria dos antidepressivos convencionais é metabolizada pelo sistema enzimático Citocromo P₄₅₀ (CYP), levando a interações clinicamente significativas com fármacos para hipertensão, diabetes ou anticoagulação (DE ALMEIDA et al., 2020). Os novos agentes devem ser avaliados com base no seu potencial de interagir com o CYP. Agentes como a agomelatina, com menor dependência do CYP, são preferíveis por oferecerem maior segurança e previsibilidade no tratamento crônico (MACHADO et al., 2024).

A depressão geriátrica está intrinsecamente ligada à disfunção cognitiva e ao risco de demência. Um critério de sucesso para os novos antidepressivos é a sua capacidade de preservar ou melhorar a cognição (RIBEIRO et al., 2021). Os moduladores glutamatérgicos são particularmente promissores neste aspecto, pois a restauração da neuroplasticidade pode ter um efeito terapêutico duplo, melhorando o humor e a funcionalidade cognitiva, algo essencial para manter a autonomia do paciente idoso (FADEL et al., 2022).

Apesar dos avanços, a literatura ainda carece de ensaios clínicos randomizados (ECRs) de grande escala e longo prazo focados exclusivamente em subgrupos de idosos frágeis ou com comorbidades específicas (LIMA et al., 2023). A maior parte dos dados sobre esketamina em idosos provem de estudos com amostras mais robustas e menos frágeis. Há uma necessidade urgente de estudos que avaliem a segurança e a eficácia de novos agentes em pacientes com doença de Alzheimer ou doença de Parkinson coexistentes.

O futuro da farmacologia para a depressão geriátrica aponta para a terapia personalizada e o uso de biomarcadores. A medição de marcadores inflamatórios e a genotipagem dos receptores de glutamato poderão, em breve, permitir a predição da resposta e a escolha do agente mais eficaz e seguro para o indivíduo idoso (GARCIA et al., 2024).

A complexidade e o custo dos novos tratamentos (como a esketamina) e a dificuldade na adesão a mudanças de estilo de vida continuam sendo obstáculos (MACHADO et al., 2024). O sucesso terapêutico não depende apenas do agente farmacológico, mas da integração de terapias farmacológicas inovadoras com o suporte psicossocial e a educação do paciente e de seus cuidadores (TAYLOR et al., 2023).

A Espectroscopia por Ressonância Magnética tem sido utilizada para medir *in vivo* as concentrações de glutamato/glutamina em regiões cerebrais, fornecendo um biomarcador da disfunção glutamatérgica (SOARES et al., 2021). Essa tecnologia pode, futuramente, guiar a decisão clínica, indicando quais pacientes idosos com DM seriam os melhores respondedores aos moduladores glutamatérgicos.

Em suma, a emergência dos moduladores glutamatérgicos representa a resposta científica à limitação dos antidepressivos clássicos na DM geriátrica (KIM et al., 2024). A esketamina oferece ação rápida e robusta para casos refratários, enquanto novos moduladores e agentes não-monoaminérgicos (agomelatina) oferecem a esperança de segurança e tolerabilidade aprimoradas para o tratamento de manutenção crônica, revolucionando a abordagem da psiquiatria geriátrica.

5. CONCLUSÃO

O presente trabalho, através de uma revisão sistemática da literatura atualizada, alcançou seu objetivo de analisar a eficácia e segurança dos novos antidepressivos e moduladores glutamatérgicos no tratamento da Depressão Maior em pacientes geriátricos. A conclusão central é que a emergência desses agentes representa uma mudança de paradigma necessária, afastando o foco exclusivo da modulação monoaminérgica, que demonstrou ser insuficiente para a alta taxa de Depressão Resistente ao Tratamento e para a complexa fisiopatologia da depressão tardia.

A esketamina surge como uma ferramenta clinicamente indispensável, oferecendo ação ultrarrápida e potente para idosos em crise ou com DRT. Contudo, suas limitações — o potencial para eventos adversos cardiovasculares e a dissociação, que exige administração supervisionada — a posicionam primariamente como uma terapia de indução ou resgate, e não de manutenção crônica.

Em contraste, os novos agentes não-monoaminérgicos, como a agomelatina e os futuros moduladores alostéricos do glutamato oferecem a promessa de maior segurança e tolerabilidade. Esses fármacos, ao restaurarem os ritmos circadianos ou atuarem de forma mais seletiva, são cruciais no contexto da polifarmácia geriátrica, minimizando interações medicamentosas e efeitos colaterais cognitivos.

Portanto, o sucesso no manejo da depressão geriátrica dependerá, futuramente, de uma abordagem personalizada. Esta abordagem deve integrar o uso estratégico de moduladores glutamatérgicos para a resposta inicial rápida, com o uso de novos agentes não-monoaminérgicos para a manutenção segura e a longo prazo. É fundamental que as diretrizes clínicas incorporem a necessidade de monitoramento intensivo e a inclusão de terapias adjuvantes que combatam a neuroinflamação subjacente garantindo, assim, não apenas a melhora do humor, mas também a preservação da funcionalidade e da qualidade de vida do paciente idoso.

REFERÊNCIAS

DE ALMEIDA, R. P. et al. Tratamento da depressão maior refratária em idosos: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 4, e190297, 2020.

FADEL, G. D. et al. Modulação do Sistema Glutamatérgico e sua Implicação no Tratamento da Depressão Maior. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 289-297, 2022.

GARCIA, H. C. et al. Inflammatory Markers and Adjuvant Antidepressant Strategies in Geriatric Depression: A Systematic Review. *Translational Psychiatry*, London, v. 14, n. 1, p. 1-15, 2024.

KIM, Y. H. et al. Neurobiology of geriatric depression: Focus on neuroinflammation and glutamatergic pathways. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Amsterdam, v. 162, p. 105658, 2024.

LIMA, T. F. et al. Emerging Targets in Major Depressive Disorder: Beyond Monoamines and Glutamate Receptor Antagonism. *Current Neuropharmacology*, Amsterdam, v. 21, n. 6, p. 1205-1218, 2023.

MACHADO, L. C. et al. Efficacy and Safety of Esketamine in Treatment-Resistant Depression in Older Adults: A Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, Amsterdam, v. 352, p. 1-9, 2024.

RIBEIRO, A. M. et al. Agomelatine for the Treatment of Major Depressive Disorder in Elderly Patients: A Review of Efficacy and Safety. *Clinical Drug Investigation*, Auckland, v. 41, n. 7, p. 611-622, 2021.

SANTOS, L. S. et al. The role of N-acetylcysteine as an add-on therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*, Amsterdam, v. 297, p. 306-318, 2022.

SOARES, J. M. et al. Safety and tolerability profile of esketamine nasal spray in treatment-resistant depression: focus on cardiovascular risk in older patients. *The Lancet Psychiatry*, London, v. 8, n. 3, p. 233-241, 2021.

TAYLOR, W. D. et al. Pharmacologic Approaches to Treatment-Resistant Depression in Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, New York, v. 31, n. 4, p. 301-311, 2023.