

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DA CETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE: O PAPEL DA NEUROTRANSMISSÃO GLUTAMATÉRGICA E DA NEUROPLASTICIDADE

NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF KETAMINE IN THE TREATMENT OF RESISTANT DEPRESSION: THE ROLE OF GLUTAMATERGIC NEUROTRANSMISSION AND NEUROPLASTICITY

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA CETAMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE: EL PAPEL DE LA NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRICA Y DE LA NEUROPLASTICIDAD

Sabrina de Oliveira Silva¹
Maria Letícia de Araújo Cavalcante Sampaio²
Louanne de Oliveira Moura³
Elânia Cordeiro de Oliveira Soares⁴
Maria Luíza de Almeida e Silva⁵
Caliandra Santos de Vasconcelos⁶

RESUMO: Esse artigo buscou analisar os mecanismos neurobiológicos envolvidos no efeito antidepressivo rápido da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento, com ênfase na neurotransmissão glutamatérgica e na neuroplasticidade. Trata-se de um estudo qualitativo, de natureza teórico-bibliográfica e abordagem analítico-reflexiva, desenvolvido a partir da análise de artigos científicos e produções acadêmicas relacionadas à utilização da cetamina e aos mecanismos associados à resposta antidepressiva. Foram considerados aspectos relacionados aos receptores NMDA e AMPA, ao fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), à via mTOR, à plasticidade sináptica e aos circuitos cerebrais envolvidos na regulação do humor. Os resultados evidenciaram que a cetamina promove modulação dos receptores NMDA, favorecendo a neurotransmissão glutamatérgica mediada pelos receptores AMPA e desencadeando alterações na sinalização BDNF-TrkB e mTOR. Esses mecanismos contribuem para o aumento da plasticidade sináptica e para a rápida remodelação das conexões neuronais, associados à melhora dos sintomas depressivos. Conclui-se que a ação antidepressiva rápida da cetamina está relacionada à interação entre neurotransmissão glutamatérgica e mecanismos de neuroplasticidade, destacando seu potencial terapêutico na depressão resistente ao tratamento.

Palavras-chave: Cetamina. Depressão resistente. Neuroplasticidade.

¹Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Patos – UNIFIP.

²Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Patos – UNIFIP.

³Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Patos – UNIFIP.

⁴Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Patos – UNIFIP.

⁵Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Patos – UNIFIP.

⁶Orientadora, Médica atuando na assistência à saúde mental e psiquiatria. CRM: 11714/PB. 0009-0009-6027-9131.

ABSTRACT: This article sought to analyze the neurobiological mechanisms involved in the rapid antidepressant effect of ketamine in patients with treatment-resistant depression, with an emphasis on glutamatergic neurotransmission and neuroplasticity. This is a qualitative study of a theoretical-bibliographic nature and with an analytical-reflective approach, based on the analysis of scientific articles and academic publications related to the use of ketamine and the mechanisms associated with the antidepressant response. The study considered aspects related to NMDA and AMPA receptors, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), the mTOR pathway, synaptic plasticity, and the brain circuits involved in mood regulation. The results showed that ketamine modulates NMDA receptors, promoting glutamatergic neurotransmission mediated by AMPA receptors and triggering changes in BDNF-TrkB and mTOR signaling. These mechanisms contribute to increased synaptic plasticity and rapid remodeling of neuronal connections, which are associated with an improvement in depressive symptoms. It is concluded that ketamine's rapid antidepressant action is related to the interaction between glutamatergic neurotransmission and neuroplasticity mechanisms, highlighting its therapeutic potential in treatment-resistant depression.

Keywords: Ketamine. Treatment-resistant depression. Neuroplasticity.

RESUMEN: Esse artigo buscou analisar os mecanismos neurobiológicos envolvidos no efeito antidepressivo rápido da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento, com ênfase na neurotransmissão glutamatérgica e na neuroplasticidade. Trata-se de um estudo qualitativo, de natureza teórico-bibliográfica e abordagem analítico-reflexiva, desenvolvido a partir da análise de artigos científicos e produções acadêmicas relacionadas à utilização da cetamina e aos mecanismos associados à resposta antidepressiva. Foram considerados aspectos relacionados aos receptores NMDA e AMPA, ao fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), à via mTOR, à plasticidade sináptica e aos circuitos cerebrais envolvidos na regulação do humor. Os resultados evidenciaram que a cetamina promove modulação dos receptores NMDA, favorecendo a neurotransmissão glutamatérgica mediada pelos receptores AMPA e desencadeando alterações na sinalização BDNF-TrkB e mTOR. Esses mecanismos contribuem para o aumento da plasticidade sináptica e para a rápida remodelação das conexões neuronais, associados à melhora dos sintomas depressivos. Conclui-se que a ação antidepressiva rápida da cetamina está relacionada à interação entre neurotransmissão glutamatérgica e mecanismos de neuroplasticidade, destacando seu potencial terapêutico na depressão resistente ao tratamento.

Palabras clave: Cetamina. Depresión resistente. Neuroplasticidad.

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior constitui uma das principais causas de incapacidade em saúde mental e apresenta elevada heterogeneidade clínica e neurobiológica. Embora os antidepressivos disponíveis sejam eficazes para parte dos pacientes, uma parcela significativa apresenta resposta insuficiente mesmo após tentativas terapêuticas adequadas. A depressão resistente ao tratamento representa, nesse sentido, uma condição de particular complexidade, marcada pela persistência dos sintomas e pela necessidade de estratégias terapêuticas capazes

de produzir benefícios clínicos mais consistentes. Essa dificuldade também evidencia limitações do modelo tradicional centrado na neurotransmissão monoaminérgica, sobretudo diante da demora habitual para o estabelecimento do efeito terapêutico. A investigação de intervenções de ação rápida, portanto, contribuiu para ampliar a compreensão dos mecanismos celulares e sinápticos envolvidos na depressão.

A cetamina ocupa posição de destaque nesse processo por apresentar efeito antidepressivo em intervalo consideravelmente menor que o observado com os antidepressivos convencionais. A identificação de sua ação em pacientes com depressão resistente contribuiu para a mudança de perspectiva sobre a farmacologia da depressão, direcionando a atenção para a neurotransmissão glutamatérgica e para a plasticidade sináptica. Estudos clínicos demonstraram redução dos sintomas depressivos após a administração de cetamina, enquanto estudos posteriores com escetamina intranasal confirmaram benefício terapêutico em indivíduos com depressão resistente. Em ensaio clínico randomizado envolvendo 403 pacientes com depressão resistente não psicótica, a cetamina intravenosa apresentou resposta não inferior à eletroconvulsoterapia, reforçando seu potencial como estratégia terapêutica nesta população (Baker *et al.*, 2023).

Do ponto de vista molecular, a cetamina é um antagonista não competitivo dos 3 receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), pertencentes à família dos receptores ionotrópicos de glutamato. Entretanto, a explicação de seu efeito antidepressivo não se resume ao simples bloqueio desses receptores. Diferentes modelos propõem que a inibição de receptores NMDA localizados em interneurônios GABAérgicos possa reduzir a inibição sobre neurônios piramidais e aumentar transitoriamente a liberação de glutamato. O aumento da atividade glutamatérgica favorece, então, a ativação de receptores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), produzindo alterações rápidas na transmissão excitatória e iniciando processos associados à plasticidade sináptica (Zanos; Gould, 2018).

A relação entre NMDA e AMPA, contudo, deve ser interpretada com cautela. Evidências experimentais indicam que diferentes populações neuronais, subtipos de receptores e metabólitos da cetamina podem participar da resposta antidepressiva. Além disso, o fato de alguns metabólitos apresentarem efeitos antidepressivos em modelos pré-clínicos sem bloquearem diretamente os receptores NMDA sugere que o antagonismo desses receptores pode representar apenas uma etapa de uma cadeia neurobiológica mais ampla. Assim, o modelo

glutamatérgico atualmente discutido envolve a interação entre receptores NMDA e AMPA, atividade neuronal, sinalização neurotrófica e mecanismos intracelulares relacionados à plasticidade (Zanos; Gould, 2018; Hashimoto, 2020).

Entre os mecanismos downstream mais investigados está a sinalização mediada pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). A atividade glutamatérgica induzida pela cetamina pode favorecer a liberação dependente de atividade do BDNF e sua interação com o receptor tropomiosina quinase B (TrkB), desencadeando alterações na função e na estrutura das sinapses. Essa relação é particularmente relevante para compreender a rapidez do efeito antidepressivo, uma vez que o BDNF participa da regulação da formação, do fortalecimento e da manutenção das conexões neuronais. Estudos experimentais demonstram que a sinalização BDNF-TrkB está relacionada à resposta antidepressiva rápida e à recuperação da função sináptica em regiões envolvidas na regulação do humor (Duman; Aghajanian, 2012; Casarotto *et al.*, 2021).

A via da proteína-alvo mecanística da rapamicina, particularmente o complexo mTORC1, também tem sido associada aos efeitos da cetamina. A ativação dessa via pode aumentar a síntese de proteínas necessárias à organização e ao funcionamento das sinapses, incluindo proteínas relacionadas à densidade pós-sináptica e à composição dos receptores glutamatérgicos. Em modelos experimentais, esse processo está associado ao aumento da densidade de espinhas dendríticas e ao fortalecimento da transmissão sináptica. Apesar disso, a participação do mTOR não deve ser apresentada como mecanismo único ou definitivamente estabelecido, uma vez que diferentes formas de cetamina e seus metabólitos podem recrutar vias intracelulares distintas. O conjunto das evidências aponta, portanto, para uma rede de mecanismos interdependentes, e não para uma sequência linear obrigatória (Zanos; Gould, 2018; Hashimoto, 2020).

Essas alterações moleculares estão diretamente relacionadas à neuroplasticidade. Evidências acumuladas ao longo dos últimos anos indicam que a depressão pode estar associada à redução da capacidade de adaptação das conexões sinápticas, especialmente em circuitos corticais envolvidos na regulação emocional. A cetamina, por sua vez, parece favorecer uma janela de plasticidade na qual ocorre aumento da formação e do fortalecimento de conexões excitatórias. Revisão publicada em *Nature Reviews Neuroscience* destaca que diferentes intervenções antidepressivas de ação rápida convergem sobre mecanismos de plasticidade neural e que, em modelos experimentais, a cetamina promove alterações estruturais, incluindo

crescimento de espinhas dendríticas em neurônios piramidais corticais. Ainda assim, a relação entre essas alterações estruturais observadas em modelos animais e a resposta clínica em seres humanos permanece uma questão em investigação (Liao *et al.*, 2025).

A ação da cetamina também deve ser compreendida em nível de circuitos cerebrais. O transtorno depressivo maior não resulta de uma alteração localizada em uma única estrutura, mas envolve modificações na comunicação entre regiões relacionadas ao processamento emocional, à motivação, à cognição e à resposta ao estresse. O córtex pré-frontal, o hipocampo, o estriado e outras estruturas corticolímbicas apresentam alterações funcionais e de conectividade associadas à depressão. A restauração da função sináptica promovida pela cetamina pode, portanto, repercutir sobre a organização desses circuitos, contribuindo para a recuperação de padrões de atividade relacionados à regulação emocional. Essa perspectiva desloca a compreensão do efeito antidepressivo de uma ação exclusivamente molecular para uma interação entre mecanismos celulares, sinapses e redes neurais.

A velocidade da resposta antidepressiva constitui uma das características mais relevantes da cetamina. A combinação entre aumento da transmissão glutamatérgica, ativação de AMPA, sinalização BDNF-TrkB e alterações na síntese de proteínas sinápticas fornece uma possível explicação para a capacidade de produzir mudanças funcionais em intervalo de horas ou dias. Diferentemente dos antidepressivos monoaminérgicos, cuja resposta clínica está associada a processos adaptativos graduais, a cetamina parece induzir alterações sinápticas de maneira mais imediata. Entretanto, a rapidez da resposta não significa que seu mecanismo esteja completamente esclarecido. Evidências recentes ressaltam que a ação antidepressiva resulta provavelmente da integração de diferentes mecanismos celulares e circuitais, incluindo processos que podem variar conforme o tipo de célula, região cerebral, enantiômero e metabólito envolvido (Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

Do ponto de vista clínico, a relevância desses mecanismos está diretamente relacionada ao tratamento da depressão resistente. A escetamina intranasal, quando associada a um antidepressivo convencional, demonstrou benefício superior à quetiapina de liberação prolongada em pacientes com depressão resistente no estudo ESCAPE-TRD, com maior proporção de remissão após oito semanas e menor ocorrência de recaída entre aqueles que haviam alcançado remissão. Esses resultados sustentam a utilização de estratégias baseadas na modulação glutamatérgica em pacientes que não obtiveram resposta adequada às abordagens convencionais, embora a indicação clínica exija avaliação individualizada, acompanhamento

especializado e consideração dos efeitos adversos e da possibilidade de recaída após a suspensão do tratamento (Reif *et al.*, 2023).

Apesar do avanço proporcionado pela cetamina, permanecem lacunas importantes. A duração da resposta, os mecanismos responsáveis pela manutenção do efeito antidepressivo, a contribuição dos diferentes metabólitos e a identificação de biomarcadores capazes de prever resposta ainda não estão completamente estabelecidos. Além disso, parte significativa das evidências mecanísticas deriva de estudos pré-clínicos, enquanto os estudos clínicos nem sempre permitem estabelecer uma relação causal entre determinado marcador molecular e a melhora dos sintomas. Por essa razão, a compreensão da cetamina exige uma abordagem integrada, capaz de relacionar a modulação dos receptores NMDA e AMPA às vias BDNF-TrkB e mTOR, à plasticidade sináptica e às alterações nos circuitos cerebrais envolvidos na depressão.

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar os mecanismos neurobiológicos associados ao efeito antidepressivo rápido da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento, com ênfase na modulação da neurotransmissão glutamatérgica pelos receptores NMDA e AMPA, na participação das vias BDNF-TrkB e mTOR, nos processos de neuroplasticidade e nas alterações dos circuitos cerebrais relacionados à resposta antidepressiva. Busca-se, ainda, discutir criticamente as evidências disponíveis e suas limitações, contribuindo para uma compreensão mais integrada dos mecanismos que diferenciam a cetamina dos tratamentos antidepressivos convencionais.

6

MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa qualitativa, de natureza teórico-bibliográfica e abordagem analítico-reflexiva, desenvolvida a partir da análise crítica de produções científicas acerca dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na ação antidepressiva da cetamina em indivíduos com depressão resistente ao tratamento. Esse delineamento foi adotado em razão da complexidade e da natureza multifatorial do fenômeno investigado, uma vez que a resposta antidepressiva da cetamina envolve a interação entre mecanismos neuroquímicos, moleculares, celulares e circuitais que não podem ser compreendidos de maneira isolada.

A construção do estudo fundamentou-se na análise de artigos científicos originais, estudos experimentais, ensaios clínicos, revisões especializadas e meta-análises publicados em

periódicos nacionais e internacionais das áreas de psiquiatria, neurociências, farmacologia e saúde mental. A busca e a seleção do material foram orientadas pela relevância científica das publicações e pela sua contribuição para a compreensão dos mecanismos associados à resposta antidepressiva rápida da cetamina, priorizando-se estudos publicados em periódicos de reconhecida relevância na área e, sobretudo, trabalhos que apresentassem evidências mecanísticas ou clínicas diretamente relacionadas ao objeto de investigação.

O levantamento teórico contemplou produções científicas relacionadas à neurotransmissão glutamatérgica e à atuação da cetamina sobre os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), bem como estudos sobre a participação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), do receptor tropomiosina quinase B (TrkB) e da via da proteína-alvo mecanística da rapamicina (mTOR). Também foram incorporadas evidências referentes à plasticidade sináptica, à formação e ao fortalecimento de conexões neuronais e às alterações funcionais e estruturais observadas em circuitos cerebrais associados à depressão.

A seleção das referências considerou a atualidade, a relevância metodológica e a contribuição conceitual de cada produção para o problema investigado. Foram priorizados estudos contemporâneos, sem excluir trabalhos considerados fundamentais para a consolidação das hipóteses relacionadas à ação glutamatérgica e neuroplástica da cetamina. Essa estratégia permitiu articular evidências recentes com estudos basílares, evitando uma interpretação restrita aos achados mais recentes e preservando a evolução histórica dos modelos neurobiológicos relacionados à ação antidepressiva rápida.

A análise do material bibliográfico foi conduzida de forma interpretativa e comparativa, buscando identificar convergências, divergências e lacunas entre as evidências disponíveis. Para organização da discussão, os achados foram agrupados em seis eixos analíticos: modulação dos receptores NMDA e da neurotransmissão glutamatérgica; participação dos receptores AMPA; sinalização BDNF/TrkB; envolvimento da via mTOR e da síntese proteica; alterações relacionadas à neuroplasticidade; e modificações nos circuitos cerebrais associados à depressão e à resposta antidepressiva. Essa organização possibilitou estabelecer relações entre eventos moleculares e celulares e suas possíveis repercussões sobre a atividade e a conectividade das redes neurais.

A abordagem analítico-reflexiva buscou, ainda, evitar uma interpretação linear dos mecanismos de ação da cetamina. Embora a modulação glutamatérgica, a ativação de AMPA, a sinalização BDNF/TrkB e a participação de vias relacionadas à plasticidade apresentem importante sustentação experimental, a literatura atual demonstra que a resposta antidepressiva resulta provavelmente da interação entre diferentes mecanismos e tipos celulares, permanecendo questões em aberto quanto à contribuição específica de determinados receptores, metabólitos e vias intracelulares. Dessa maneira, os achados foram interpretados considerando tanto as evidências que sustentam o modelo glutamatérgico e neuroplástico quanto as limitações e controvérsias ainda presentes na literatura.

Por fim, a análise foi direcionada pela seguinte questão de pesquisa: quais mecanismos neurobiológicos estão envolvidos no efeito antidepressivo rápido da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento? A partir dessa questão, buscou-se integrar os diferentes níveis de evidência disponíveis, relacionando os mecanismos de neurotransmissão e sinalização molecular às alterações da plasticidade sináptica e dos circuitos cerebrais, com o propósito de construir uma compreensão mais abrangente dos fatores envolvidos na resposta antidepressiva rápida da cetamina.

descrever de forma clara e sem prolixidade as fontes de dados, a população estudada, a amostragem, os critérios de seleção, procedimentos analíticos e questões éticas relacionadas à aprovação do estudo por comitê de ética em pesquisa (pesquisa com seres humanos e animais) ou autorização institucional (levantamento de dados onde não há pesquisa direta com seres humanos ou animais).

8

RESULTADOS

A análise da literatura evidencia que a cetamina apresenta um perfil antidepressivo distinto dos tratamentos convencionais, especialmente pela capacidade de produzir melhora dos sintomas depressivos em intervalo reduzido. Os estudos relacionam esse efeito principalmente à modulação da neurotransmissão glutamatérgica e à ativação de mecanismos envolvidos na plasticidade sináptica. Diferentemente da hipótese tradicional centrada nos sistemas monoaminérgicos, os achados sobre a cetamina evidenciam a participação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), da sinalização BDNF-TrkB, de mecanismos intracelulares relacionados à síntese proteica e de

alterações na organização das conexões neuronais (Zanos; Gould, 2018; Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

A cetamina atua como antagonista não competitivo dos receptores NMDA, integrantes do sistema glutamatérgico. Entretanto, os estudos indicam que seu efeito antidepressivo não decorre simplesmente da inibição generalizada desses receptores. A modulação de receptores NMDA localizados em diferentes tipos celulares pode produzir alterações na atividade de interneurônios GABAérgicos e, conseqüentemente, modificar a atividade de neurônios glutamatérgicos. Esse processo pode favorecer uma elevação transitória da transmissão glutamatérgica, estabelecendo condições para a ativação subsequente dos receptores AMPA (Zanos; Gould, 2018; Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

A ativação dos receptores AMPA aparece como um dos componentes relacionados à resposta antidepressiva rápida. O aumento da transmissão mediada por esses receptores pode modificar a atividade das sinapses excitatórias e desencadear processos intracelulares associados à plasticidade neuronal. Evidências experimentais indicam que a sinalização AMPA participa da resposta antidepressiva à cetamina, uma vez que a interferência nessa via pode reduzir seus efeitos em modelos pré-clínicos. A literatura, entretanto, indica que a participação dos receptores AMPA deve ser compreendida em conjunto com outros mecanismos, não sendo

9

suficiente, isoladamente, para explicar toda a resposta terapêutica (Zanos; Gould, 2018; Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

Outro mecanismo identificado envolve o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e seu receptor tropomiosina quinase B (TrkB). Estudos experimentais demonstram que a ação da cetamina está associada à sinalização BDNF-TrkB, processo relacionado à modificação da função e da estrutura das sinapses. Alterações nessa via foram associadas à redução dos efeitos antidepressivos da cetamina em modelos experimentais, indicando que o BDNF constitui um importante componente dos mecanismos de plasticidade relacionados ao tratamento (Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

A via da proteína-alvo mecanística da rapamicina, especialmente o complexo mTORC1, também aparece entre os mecanismos relacionados à ação da cetamina. Essa via participa da regulação da síntese de proteínas envolvidas na estrutura e no funcionamento das sinapses. Estudos pré-clínicos associaram a administração de cetamina à ativação de mTORC1 e ao aumento da expressão de proteínas sinápticas, juntamente com alterações na formação de espinhas dendríticas. Entretanto, evidências mais recentes indicam que a participação do

mTOR é mais complexa e pode estar relacionada principalmente a processos posteriores de plasticidade e manutenção da resposta, não sendo adequado considerá-lo isoladamente como responsável pelo início do efeito antidepressivo (Zanos; Gould, 2018; Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

A neuroplasticidade constitui outro achado recorrente na literatura. Estudos experimentais demonstram que a cetamina pode favorecer o crescimento e a remodelação de espinhas dendríticas em neurônios piramidais corticais, além de modificar a transmissão sináptica. Revisões recentes apontam que intervenções antidepressivas de ação rápida parecem compartilhar mecanismos relacionados ao aumento da plasticidade neural, embora ainda não esteja completamente estabelecido quais alterações específicas são responsáveis pelo início e pela manutenção da resposta antidepressiva (Liao *et al.*, 2025).

As alterações associadas à cetamina também foram observadas em circuitos cerebrais relacionados à regulação emocional. Estudos experimentais e de neuroimagem apontam para a participação de regiões como córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala e estriado, indicando que a resposta antidepressiva envolve modificações na comunicação entre diferentes estruturas. Evidências de neuroimagem demonstram alterações na atividade e na conectividade de redes relacionadas ao processamento emocional, cognitivo e de recompensa após a administração da cetamina (Goes *et al.*, 2023).

10

A rapidez do efeito antidepressivo constitui um dos principais diferenciais observados nos estudos. A cetamina apresenta eliminação relativamente rápida, enquanto seus efeitos antidepressivos podem permanecer por dias ou mais tempo em determinados pacientes. Essa diferença temporal sugere que o fármaco desencadeia alterações celulares e sinápticas que permanecem após sua eliminação, envolvendo mecanismos relacionados à plasticidade e à modificação da comunicação neuronal (Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024; Liao *et al.*, 2025).

No âmbito clínico, os estudos demonstram benefício da cetamina e da escetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento. No estudo ELEKT-D, a cetamina intravenosa apresentou resposta não inferior à eletroconvulsoterapia em pacientes com depressão maior resistente sem características psicóticas. A resposta terapêutica foi observada em 55,4% dos participantes tratados com cetamina, em comparação com 41,2% daqueles submetidos à eletroconvulsoterapia (Anand *et al.*, 2023).

Resultados favoráveis também foram observados com a escetamina intranasal. No estudo ESCAPE-TRD, a associação de escetamina a um antidepressivo apresentou maior

proporção de remissão na oitava semana quando comparada à associação de quetiapina de liberação prolongada a um antidepressivo. A remissão ocorreu em 27,1% dos pacientes tratados com escetamina e em 17,6% daqueles tratados com quetiapina, enquanto a manutenção da remissão até a semana 32 também favoreceu o grupo da escetamina (Reif *et al.*, 2023).

DISCUSSÃO

Os achados analisados permitem compreender o efeito antidepressivo da cetamina a partir de uma perspectiva diferente daquela tradicionalmente empregada para explicar a ação dos antidepressivos convencionais. Enquanto os modelos clássicos enfatizam a modulação dos sistemas serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico, as evidências relacionadas à cetamina colocam a neurotransmissão glutamatérgica e a plasticidade sináptica no centro da resposta terapêutica. Essa mudança de perspectiva é particularmente relevante na depressão resistente ao tratamento, na qual a persistência dos sintomas mesmo após diferentes intervenções sugere a participação de mecanismos que não são suficientemente modificados pelos tratamentos monoaminérgicos convencionais (Zanos; Gould, 2018; Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

Nesse contexto, o antagonismo dos receptores NMDA representa o ponto inicial mais conhecido da ação farmacológica da cetamina, mas não explica, isoladamente, a complexidade de seus efeitos antidepressivos. A princípio, poderia parecer contraditório que o bloqueio de um receptor glutamatérgico produzisse aumento da atividade glutamatérgica. Entretanto, a cetamina não atua de maneira uniforme sobre todos os receptores NMDA do cérebro. A inibição de determinados receptores localizados em interneurônios GABAérgicos pode reduzir a atividade inibitória sobre neurônios piramidais glutamatérgicos, promovendo uma liberação transitória de glutamato. Esse fenômeno, frequentemente descrito como desinibição glutamatérgica, oferece uma explicação para a rápida alteração da transmissão excitatória observada após a administração do fármaco (Zanos; Gould, 2018).

A partir dessa perspectiva, os receptores AMPA assumem uma posição importante na compreensão da transição entre a ação inicial da cetamina e as modificações subsequentes da função sináptica. O aumento da disponibilidade de glutamato favorece a ativação dos receptores AMPA, elevando a transmissão excitatória e desencadeando sinais intracelulares associados à plasticidade. A relevância dessa etapa é sustentada por estudos experimentais que demonstram redução dos efeitos antidepressivos quando a transmissão AMPA é bloqueada. Assim, o efeito

da cetamina não deve ser interpretado simplesmente como consequência da inibição dos receptores NMDA, mas como resultado de uma reorganização transitória da sinalização glutamatérgica, na qual o aumento relativo da atividade AMPA parece desempenhar papel fundamental (Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

Essa interpretação também ajuda a compreender por que a resposta à cetamina pode ocorrer em horas, enquanto muitos antidepressivos convencionais necessitam de semanas para produzir melhora clínica significativa. A modificação da transmissão glutamatérgica ocorre rapidamente e pode desencadear alterações posteriores na eficiência das sinapses. Em vez de depender exclusivamente de adaptações graduais na disponibilidade de monoaminas, a cetamina parece atuar sobre mecanismos capazes de modificar diretamente a comunicação entre neurônios. Entretanto, a rapidez da resposta não significa que o efeito seja exclusivamente imediato, uma vez que a manutenção da melhora depende de processos celulares posteriores, particularmente aqueles relacionados à plasticidade sináptica (Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024; Liao *et al.*, 2025).

Nesse ponto, a participação do BDNF ganha relevância. A sinalização BDNF-TrkB está diretamente relacionada à capacidade dos neurônios de modificar suas conexões em resposta à atividade. A cetamina parece favorecer essa sinalização a partir das alterações desencadeadas pela modulação glutamatérgica, criando condições para mudanças na estrutura e na função das sinapses. Essa relação é importante porque oferece uma possível explicação para a diferença entre a duração relativamente curta da exposição ao fármaco e a persistência de seus efeitos antidepressivos. O medicamento pode desaparecer da circulação em pouco tempo, mas as alterações desencadeadas na sinalização neuronal permanecem por período maior (Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

A relação entre BDNF e plasticidade também reforça a ideia de que o efeito antidepressivo da cetamina não depende apenas da alteração da atividade neuronal, mas da capacidade de produzir mudanças funcionais e estruturais nas conexões entre os neurônios. Estudos experimentais demonstram aumento da formação e remodelação de espinhas dendríticas após a administração de cetamina, particularmente em regiões corticais envolvidas na regulação emocional. Esses achados são relevantes porque a depressão tem sido associada a alterações na conectividade e na capacidade adaptativa de circuitos envolvidos na cognição, motivação e processamento emocional. A cetamina, nesse sentido, poderia favorecer uma

espécie de recuperação da capacidade plástica das redes neurais comprometidas pela doença (Liao *et al.*, 2025).

Entretanto, é necessário evitar uma interpretação simplificada de que qualquer aumento da neuroplasticidade necessariamente produz efeito antidepressivo. A plasticidade neuronal não constitui, por si só, um marcador específico de melhora clínica. O aspecto mais relevante parece ser a capacidade de reorganizar conexões de maneira funcional e integrada aos circuitos relacionados ao humor. Essa distinção é importante porque impede que a formação de novas sinapses seja considerada automaticamente como sinônimo de recuperação. A questão central passa a ser não apenas quantas conexões são formadas, mas quais conexões são fortalecidas, em quais circuitos e com quais consequências funcionais.

A via mTOR também precisa ser analisada dentro dessa perspectiva mais ampla. Estudos iniciais associaram a cetamina à ativação de mTORC1 e ao aumento da síntese de proteínas relacionadas às sinapses, estabelecendo uma ligação entre o tratamento e a formação de novas conexões. Entretanto, evidências posteriores tornaram essa relação menos linear. A participação do mTOR parece relevante para determinados processos de plasticidade, mas sua ativação não deve ser considerada uma explicação suficiente para o início do efeito antidepressivo rápido. Essa ressalva é importante porque demonstra que o modelo molecular da cetamina continua em desenvolvimento e que mecanismos inicialmente considerados centrais podem assumir funções mais específicas à medida que novas evidências são produzidas (Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

A integração entre glutamato, AMPA, BDNF e mTOR sugere, portanto, uma sequência de eventos interdependentes, mas não necessariamente linear. A alteração inicial da transmissão glutamatérgica pode modificar a atividade dos receptores AMPA, desencadeando sinais associados ao BDNF e a outras vias intracelulares que regulam a síntese proteica e a remodelação sináptica. O resultado final seria uma alteração na eficiência e na organização das conexões neuronais. Essa interpretação é mais consistente com o conhecimento atual do que modelos que atribuem o efeito antidepressivo a uma única molécula ou receptor (Zanos; Gould, 2018; Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

A dimensão dos circuitos cerebrais amplia ainda mais essa compreensão. A depressão não pode ser explicada por alterações isoladas em uma única região, uma vez que envolve a comunicação entre estruturas responsáveis pelo processamento emocional, recompensa, memória e controle cognitivo. Alterações no córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala, estriado

e córtex cingulado estão relacionadas a diferentes aspectos da fisiopatologia depressiva. Estudos de neuroimagem sugerem que a resposta à cetamina envolve modificações na conectividade entre essas regiões, indicando que a ação antidepressiva pode representar uma reorganização da dinâmica das redes cerebrais e não apenas uma alteração localizada na atividade neuronal (Goes *et al.*, 2023).

Essa perspectiva é particularmente relevante para compreender a rapidez da resposta. Se a cetamina modifica rapidamente a comunicação entre regiões cerebrais envolvidas na regulação do humor, a melhora de determinados sintomas pode ocorrer antes que mudanças estruturais mais duradouras sejam consolidadas. Dessa forma, pode-se considerar que a resposta antidepressiva envolve diferentes momentos: inicialmente, alterações rápidas na neurotransmissão; posteriormente, mudanças na sinalização intracelular e na plasticidade; e, por fim, possível reorganização funcional de circuitos neurais. Embora esse modelo seja coerente com os achados disponíveis, ele não deve ser considerado uma sequência universal, pois diferentes pacientes podem apresentar mecanismos de resposta distintos.

A importância clínica dessa discussão torna-se evidente quando se considera a depressão resistente ao tratamento. A ausência de resposta adequada aos antidepressivos convencionais representa uma das principais dificuldades no manejo da depressão, sobretudo porque a persistência dos sintomas está associada a prejuízos funcionais e maior complexidade terapêutica. Nesse cenário, a capacidade da cetamina de produzir melhora em curto período constitui uma vantagem potencialmente relevante. Os resultados do estudo ELEKT-D demonstraram que a cetamina intravenosa apresentou resposta não inferior à eletroconvulsoterapia em pacientes com depressão maior resistente sem características psicóticas, reforçando seu potencial como estratégia terapêutica nessa população (Anand *et al.*, 2023).

Da mesma forma, os resultados do estudo ESCAPE-TRD demonstraram benefício da escetamina intranasal associada a antidepressivo quando comparada à quetiapina de liberação prolongada associada a antidepressivo. A maior proporção de remissão observada com escetamina e a vantagem na manutenção da remissão indicam que a modulação glutamatérgica pode apresentar utilidade clínica não apenas para produzir resposta inicial, mas também para sustentar a melhora em determinados pacientes (Reif *et al.*, 2023). Esses resultados são particularmente importantes porque aproximam os achados mecanísticos da prática clínica,

demonstrando que a investigação da plasticidade sináptica não representa apenas uma discussão experimental, mas possui implicações terapêuticas concretas.

Apesar disso, a eficácia da cetamina não elimina as limitações relacionadas à depressão resistente. A resposta é heterogênea, e nem todos os pacientes apresentam melhora significativa. Além disso, a duração do efeito varia, podendo ocorrer retorno dos sintomas após a interrupção do tratamento. Essa variabilidade evidencia que os mecanismos neurobiológicos envolvidos não são uniformes entre os indivíduos e que fatores genéticos, clínicos, ambientais e relacionados à própria organização dos circuitos cerebrais podem influenciar a resposta terapêutica.

Outro ponto importante diz respeito à identificação de biomarcadores capazes de prever a resposta. Embora estudos de neuroimagem tenham identificado alterações associadas ao tratamento, os resultados ainda apresentam heterogeneidade suficiente para impedir sua aplicação como ferramenta preditiva individual. A identificação de marcadores capazes de indicar previamente quais pacientes responderão à cetamina poderia reduzir a exposição desnecessária ao tratamento e contribuir para uma abordagem mais individualizada da depressão resistente (Goes *et al.*, 2023). Atualmente, entretanto, essa possibilidade permanece principalmente no campo da investigação.

Também é necessário considerar que grande parte da compreensão sobre os mecanismos moleculares da cetamina deriva de modelos animais. Esses modelos permitem investigar diretamente alterações nos receptores, nas vias intracelulares e na morfologia das sinapses, mas não reproduzem integralmente a complexidade da depressão humana. A condição depressiva resulta da interação entre vulnerabilidades biológicas, experiências de vida, fatores ambientais e alterações de diferentes redes cerebrais. Portanto, a confirmação de um mecanismo em modelos experimentais não significa necessariamente que ele seja suficiente para explicar a resposta clínica observada em seres humanos.

Nesse sentido, uma das principais contribuições da literatura atual é justamente demonstrar que a ação da cetamina não deve ser reduzida ao antagonismo dos receptores NMDA. O bloqueio desses receptores constitui um ponto de partida farmacológico, mas seus efeitos posteriores dependem da interação entre glutamato, AMPA, BDNF, TrkB, vias de síntese proteica e mecanismos de plasticidade. A resposta clínica, por sua vez, parece depender da capacidade dessas alterações moleculares de repercutirem sobre circuitos cerebrais envolvidos na regulação do humor. Essa integração entre diferentes níveis de organização é

fundamental para compreender por que a cetamina apresenta uma ação tão distinta dos antidepressivos tradicionais (Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

Dessa forma, os mecanismos neurobiológicos identificados sustentam a hipótese de que o efeito antidepressivo rápido da cetamina resulta principalmente da capacidade de promover uma rápida reorganização da transmissão glutamatérgica e, posteriormente, favorecer processos de plasticidade capazes de modificar a funcionalidade das redes neurais. A evidência disponível, entretanto, não permite estabelecer uma única via como responsável pelo efeito terapêutico. O modelo mais consistente atualmente é aquele que considera a interação entre neurotransmissão, sinalização neurotrófica, síntese proteica, plasticidade sináptica e circuitos cerebrais.

Assim, a principal contribuição da cetamina para a compreensão da depressão resistente não está apenas na demonstração de uma nova alternativa farmacológica, mas na possibilidade de ampliar o próprio entendimento da doença. A resposta rápida observada em alguns pacientes demonstra que alterações relevantes na função cerebral podem ocorrer em períodos muito menores do que aqueles tradicionalmente associados ao tratamento antidepressivo. Ao mesmo tempo, a variabilidade da resposta e as limitações das evidências demonstram que ainda existem questões importantes sobre os mecanismos responsáveis pela manutenção do efeito, os fatores preditores de resposta e a melhor forma de selecionar os pacientes. O aprofundamento desses aspectos poderá contribuir para estratégias terapêuticas mais individualizadas e para o desenvolvimento de novos antidepressivos capazes de reproduzir os efeitos de plasticidade observados com a cetamina.

16

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como objetivo analisar os mecanismos neurobiológicos associados ao efeito antidepressivo rápido da cetamina na depressão resistente ao tratamento, com ênfase na neurotransmissão glutamatérgica, na modulação dos receptores NMDA e AMPA, na sinalização BDNF-TrkB, na via mTOR, na neuroplasticidade e na reorganização dos circuitos cerebrais relacionados à regulação do humor. A análise da literatura evidencia que a resposta antidepressiva à cetamina decorre da convergência desses mecanismos, não podendo ser reduzida ao simples antagonismo dos receptores NMDA. Sua ação envolve uma sequência de eventos moleculares e celulares capaz de modificar, em curto intervalo, a comunicação e a plasticidade das redes neurais comprometidas pela depressão.

A modulação dos receptores NMDA parece constituir um evento inicial relevante, capaz de alterar a dinâmica glutamatérgica e favorecer a transmissão mediada pelos receptores AMPA. A partir dessa alteração, são recrutados mecanismos relacionados à sinalização BDNF-TrkB e à remodelação sináptica, com participação de vias intracelulares envolvidas na síntese proteica e na manutenção das conexões neuronais. Embora a via mTOR tenha sido inicialmente considerada um componente central desse processo, evidências mais recentes indicam que sua participação é mais complexa, reforçando a necessidade de compreender a ação da cetamina a partir de uma perspectiva integrada, na qual diferentes vias moleculares contribuem de maneira complementar para a resposta antidepressiva.

A neuroplasticidade emerge, nesse cenário, como um eixo fundamental para compreender a particularidade farmacológica da cetamina. A capacidade de promover alterações rápidas na eficiência e na organização das conexões sinápticas oferece uma explicação plausível para a redução dos sintomas depressivos em horas ou dias, em contraste com a latência terapêutica característica de muitos antidepressivos convencionais. Essa propriedade também evidencia que a resposta antidepressiva não depende exclusivamente da modificação imediata da neurotransmissão, mas da capacidade de converter alterações iniciais na atividade neuronal em mudanças funcionais e estruturais mais persistentes nos circuitos envolvidos na cognição, motivação e processamento emocional.

17

No contexto da depressão resistente, as evidências clínicas analisadas sustentam a relevância terapêutica da cetamina e da escetamina, sobretudo pela possibilidade de produzir resposta em pacientes que permanecem sintomáticos após tratamentos convencionais. Contudo, a heterogeneidade da resposta, a variabilidade na duração do benefício e a ausência de biomarcadores suficientemente robustos para prever a resposta individual permanecem como limitações relevantes. Esses aspectos impedem que a eficácia observada seja interpretada de forma universal e reforçam a necessidade de seleção criteriosa dos pacientes, acompanhamento clínico adequado e investigação de estratégias capazes de prolongar os efeitos terapêuticos.

Assim, a principal contribuição da literatura analisada está em demonstrar que a cetamina não representa apenas uma alternativa farmacológica para a depressão resistente, mas também um modelo relevante para a compreensão da relação entre neurotransmissão, plasticidade sináptica e funcionamento de circuitos cerebrais na fisiopatologia dos transtornos depressivos. A integração entre os sistemas glutamatérgico e neurotrófico e os mecanismos de remodelação sináptica desloca a compreensão do tratamento antidepressivo para além da

modulação monoaminérgica e evidencia a capacidade de reorganização neural como componente central da resposta terapêutica.

Permanecem, entretanto, questões relacionadas aos determinantes da resposta individual, à sustentação dos efeitos após o tratamento e à identificação de mecanismos efetivamente necessários para a remissão dos sintomas. O esclarecimento dessas lacunas poderá favorecer o desenvolvimento de intervenções de ação rápida mais específicas e estratégias terapêuticas individualizadas, ampliando as possibilidades de manejo de pacientes que apresentam resistência às abordagens antidepressivas convencionais.

REFERÊNCIAS

ANAND A, et al. Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression. *New England Journal of Medicine*, 2023; 388(25): 2315-2325.

CASAROTTO PC, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) receptor TrkB. *Nature Neuroscience*, 2021; 24(6): 788-800.

DUMAN RS, AGHAJANIAN GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*, 2012; 338(6103): 68-72.

GOES F, et al. Brain-based correlates of antidepressant response to ketamine: a comprehensive systematic review of neuroimaging studies. *The Lancet Psychiatry*, 2023; 10(9): 747-761.

KRYSTAL JH, et al. Ketamine and rapid antidepressant action: new treatments and novel synaptic signaling mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2024; 49: 41-50.

LIAO C, et al. Structural neural plasticity evoked by rapid-acting antidepressant interventions. *Nature Reviews Neuroscience*, 2025; 26: 101-114.

PENNINGTON Z, et al. The mechanisms behind rapid antidepressant effects of ketamine: a systematic review with a focus on molecular neuroplasticity. *Molecular Psychiatry*, 2022; 27: 528-542.

REIF A, et al. Esketamine nasal spray versus quetiapine for treatment-resistant depression. *New England Journal of Medicine*, 2023; 389(14): 1298-1309.

ZANOS P, GOULD TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*, 2018; 23: 801-811.