

UMA ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS MAIS RECENTES: A CETAMINA É A SOLUÇÃO PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DEPRESSÃO?

AN ANALYSIS OF THE MOST RECENT SCIENTIFIC EVIDENCE: IS KETAMINE THE SOLUTION FOR TREATING PATIENTS WITH DEPRESSION?

Nuss A.C.¹, Hessmann, E.D.², Dalmagro, A.P.³

¹ Universidade Regional de Blumenau, Curso de Medicina, Blumenau, Santa Catarina, Brasil.

² Universidade Regional de Blumenau, Curso de Farmácia, Blumenau, Santa Catarina, Brasil.

³ Universidade Regional de Blumenau, Doutora e professora orientadora do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Blumenau, Santa Catarina, Brasil.

Autor correspondente: Ana Paula Dalmagro

Contato: anap.dalmagro@gmail.com

Histórico | Submissão: 14/04/2025; Revisões: 20/04/2025; Aprovação: 22/04/2025.

Resumo

A depressão é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo e uma parcela significativa dos pacientes não responde adequadamente aos tratamentos disponíveis, desencadeando a necessidade de novas opções farmacológicas. Originalmente desenvolvida como anestésico e conhecida pelo potencial de abuso, a cetamina foi recentemente reavaliada como medicamento para depressão, especialmente em casos resistentes. O objetivo desta pesquisa é analisar a utilização da cetamina como uma alternativa terapêutica para o tratamento da depressão resistente. A metodologia utilizada foi uma revisão integrativa da literatura, com análise de estudos clínicos publicados nos últimos 5 anos, através da combinação dos termos “cetamina” e “antidepressivo” em bases de dados PubMed, ScienceDirect, Google Acadêmico e LILACS. A estratégia de busca resultou em 322 artigos e, destes, 13 foram usados na pesquisa. Os dados mostraram que a cetamina proporciona uma rápida redução nos sintomas depressivos, inclusive em casos graves com ideação suicida. No entanto, o potencial de abuso e os efeitos adversos justificam a necessidade de uso controlado. Outro entrave para o uso de cetamina é o preço da medicação e as condições ideais para sua aplicação, o que a torna pouco acessível a grande parte dos pacientes. Contudo, mais estudos precisam ser conduzidos para mitigar seus efeitos adversos e definir claramente seu mecanismo de ação.

Palavras-chave: Cetamina, Antidepressivo, Transtorno Depressivo Maior, Transtorno Depressivo Maior Resistente a Tratamento.

Abstract

Depression is one of the main causes of disability worldwide and a significant portion of patients do not respond adequately to available treatments, triggering the need for new pharmacological options. Originally developed as an anesthetic and known for abuse potential, ketamine has recently been reevaluated as a medication for depression, especially in resistant cases. The objective of this research is to analyze the use of ketamine as a therapeutic alternative for the treatment of resistant depression. The methodology used was an integrative literature review, with analysis of clinical studies published in the last 5 years, through the combination of the terms “ketamine” and “antidepressant” in PubMed, ScienceDirect, Google Scholar and LILACS databases. The search strategy resulted in 322 articles and, of these, 13 were used in the research. The data showed that ketamine provides a rapid reduction in depressive symptoms, including in severe cases with suicidal ideation. However, the potential for abuse and adverse effects justify the need

for controlled use. Another obstacle to the use of ketamine is the price of the medication and the ideal conditions for its application, which makes it inaccessible to most patients. However, more studies need to be conducted to mitigate its adverse effects and clearly define its mechanism of action.

Keywords: Ketamine, Antidepressant, Major Depressive Disorder, Treatment-resistant depression.

Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um dos problemas de saúde mental mais prevalentes e incapacitantes globalmente, afetando pessoas de diversas idades. No Brasil, a depressão é um grande desafio de saúde pública devido à sua alta prevalência, sendo que aproximadamente 15,5% da população brasileira vivenciará o TDM ao longo da vida. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 10,4% dos indivíduos atendidos pela rede de atenção primária de saúde apresentam quadros depressivos, muitas vezes acompanhados de outras condições físicas¹.

Diante dessa realidade, o tratamento da depressão envolve uma variedade de abordagens, sendo os medicamentos antidepressivos cruciais para o gerenciamento da doença. Entre as classes de antidepressivos mais utilizadas estão os Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (ISRS), como a fluoxetina e o escitalopram, os Inibidores de Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN), como a venlafaxina e a duloxetina, os Antidepressivos Tricíclicos (ATCs), como a amitriptilina, e os Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO), como a fenelzina². No entanto, cerca de 30% a 50% dos pacientes não respondem aos antidepressivos convencionais, enfrentando efeitos adversos como ganho de peso, disfunção sexual e toxicidade cardiovascular, além de um atraso no efeito terapêutico, o que compromete a adesão ao tratamento³⁻⁴.

A cetamina emergiu como uma promissora opção de tratamento para

pacientes com depressão resistente, devido ao seu rápido efeito antidepressivo, contrastando com os antidepressivos tradicionais que podem levar semanas para demonstrar resultados clínicos⁵. Originalmente desenvolvida como anestésico, a cetamina atua bloqueando o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), um mecanismo associado à diminuição da hiperexcitabilidade neuronal, com efeitos rápidos na redução dos sintomas depressivos, inclusive em casos graves com ideação suicida⁶⁻⁷.

Contudo, é importante notar que a cetamina, além de seu uso terapêutico, também é classificada como uma substância com potencial de abuso, devido aos seus efeitos dissociativos e alucinógenos. Por isso, seu uso deve ser controlado e monitorado em ambiente clínico, evitando seu uso indevido e minimizando riscos à saúde mental e física dos pacientes⁸⁻⁹.

Alinhado ao exposto, esta pesquisa tem como objetivo explorar as evidências clínicas mais recentes sobre o uso da cetamina como uma alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes com TDM resistente ao tratamento, avaliando sua eficácia, segurança e implicações em comparação com antidepressivos tradicionais.

Dessa forma, este estudo contribui significativamente para a compreensão do papel terapêutico da cetamina no manejo do TDM resistente, ao reunir e analisar criticamente as evidências clínicas mais atualizadas sobre sua eficácia e segurança. Ao comparar seus efeitos com os dos antidepressivos tradicionais, espera-se oferecer subsídios

que possam apoiar a tomada de decisão clínica, especialmente em casos refratários aos tratamentos convencionais, além de fomentar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras para essa população.

Métodos

A pesquisa trata-se de uma revisão da literatura científica, que tem como princípios a identificação do tema a ser discorrido através de uma pergunta norteadora, o estabelecimento de critérios para a inclusão ou exclusão da amostragem de literatura científica, a busca na literatura mediante os critérios estipulados, a extração de informações dos estudos e a apresentação da síntese do conhecimento¹⁰⁻¹¹.

A pergunta norteadora elaborada é: “Quais são as evidências clínicas que sustentam o uso de cetamina como um medicamento antidepressivo com mecanismo de ação inovador?”. Os resultados obtidos foram baseados em estudos clínicos publicados nos últimos 5 anos e que combinassem as seguintes palavras-chaves: “cetamina” e “antidepressivo”, conectadas pelo termo booleano “e”. A busca foi realizada em língua portuguesa, inglesa e espanhola nas bases de dados *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), ScienceDirect, Google Acadêmico e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram compilados os estudos clínicos que contemplassem os critérios estipulados (artigos de pesquisa) e ignorado qualquer tipo de literatura

cinzenta. A síntese dos resultados ocorreu mediante a construção de uma tabela apontando os autores do estudo, ano de publicação e os principais achados. Estudos em duplicidade foram contabilizados apenas uma vez.

Resultados e Discussão

A cetamina, inicialmente desenvolvida como um anestésico e com histórico de uso recreativo e potencial de abuso, tem emergido como uma alternativa promissora para casos de depressão resistente. Esta molécula exerce efeitos antidepressivos através da inibição dos receptores NMDA, um tipo de receptor envolvido na transmissão de sinais excitatórios no cérebro. Ao bloquear esses receptores, a cetamina reduz a hiperatividade neural associada a distúrbios do humor, como a depressão e a ansiedade, promovendo uma rápida diminuição dos sintomas. Além da ação direta sobre os receptores NMDA, a cetamina também promove uma série de efeitos secundários, incluindo a liberação de glutamato, que ativa receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol propiônico (AMPA). A ativação AMPA desencadeia uma cascata de sinalização que inclui a ativação da via de mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos), promovendo a síntese de proteínas e o fortalecimento das conexões sinápticas, o que contribui para a neuroplasticidade e a rápida melhora dos sintomas de depressão¹².

A seguir, discutem-se as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança da cetamina, com base em

uma análise de estudos clínicos conduzidos nos últimos anos, destacando-se os avanços, limitações e implicações para o uso controlado dessa substância na prática clínica. Após aplicar os critérios estabelecidos na metodologia, foram encontrados 322 artigos e analisados 13 documentos que se

enquadraram nos critérios estabelecidos. Os principais achados estão organizados na Tabela 1.

Tabela 1. Autores, ano de publicação e principais achados dos estudos compilados na presente pesquisa.

Autor e ano de publicação	Principais constatações da pesquisa
Phillips et al. ⁷	O estudo investigou o efeito das infusões de cetamina na redução da ideação suicida (IS) em depressão resistente, o estudo incluiu 43 participantes com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Uma única infusão reduziu rapidamente a IS, com efeito máximo em sete dias. Seis infusões repetidas em duas semanas resultaram em redução cumulativa, com 69% dos pacientes sem pensamentos suicidas ao final.
Reif et al. ¹³	O estudo comparou a eficácia e segurança da escetamina em spray nasal com a quetiapina de liberação prolongada, ambos combinados com um antidepressivo (ISRS ou ISRN), em depressão resistente. Dos participantes, 336 receberam o spray nasal de escetamina e 340 receberam quetiapina de liberação prolongada. Após 8 semanas, 27,1% dos pacientes com escetamina alcançaram remissão, contra 17,6% no grupo da quetiapina. A escetamina também foi mais eficaz na prevenção de recaídas ao longo de 32 semanas, com 21,7% dos pacientes sem recaídas, comparado a 14,1% no grupo da quetiapina.
Ionescu et al. ⁶	O estudo avaliou a eficácia da escetamina nasal na redução rápida dos sintomas depressivos em pacientes com TDM e ideação suicida ativa. Após 24 horas, a escetamina reduziu os escores da escala MADRS em média -3,9 pontos a mais que o placebo, com efeitos antidepressivos observados já em 4 horas. Os eventos adversos mais comuns foram tontura, dissociação, náusea e sonolência, geralmente resolvidos no mesmo dia.
Wajs et al. ¹⁴	O estudo avaliou a segurança e eficácia a longo prazo da escetamina nasal com antidepressivo oral (duloxetina, escitalopram, sertralina e venlafaxina) em depressão resistente. A escetamina mostrou um perfil de segurança administrável, com efeitos adversos comuns resolvendo no mesmo dia (náusea, tontura, dissociação e dor de cabeça),

	<p>e 9,5% dos pacientes interrompendo devido a eventos adversos graves. Houve uma melhora significativa nos sintomas depressivos, com redução média de 16,4 pontos na escala MADRS, mantida durante a fase de manutenção.</p>
Feeney et al. ¹⁵	<p>O estudo foi um ensaio clínico randomizado e duplo-cego que avaliou o efeito de uma única infusão intravenosa de cetamina (0,5 mg/kg) em comparação ao midazolam em pacientes com DRT e ideação suicida. Foram incluídos 56 pacientes com escores de ideação suicida significativos (MADRS ≥ 2). A cetamina reduziu a ideação suicida de forma significativa em 30 dias. Entretanto, a melhora inicial se dissipou rapidamente, com altos índices de recorrência de ideação em ambos os grupos após os primeiros dias.</p>
Kheirabadi et al. ¹⁶	<p>O estudo comparou cetamina (intramuscular e oral) e ECT em depressão maior, medindo a resposta pelos escores Hamilton Depression Rating Scale (HRDS) e Beck Scale for Suicide Ideation (BSSI). Todos os tratamentos reduziram a depressão e ideação suicida, com a cetamina mostrando efeito mais rápido, visível em 24 horas. Os escores HDRS caíram em média de 21 para 13 após três semanas para todos os grupos. A ECT causou déficits de memória em 58,3% dos pacientes, enquanto a cetamina teve menos efeitos cognitivos.</p>
Price et al. ¹⁷	<p>No estudo, 154 adultos com DRT foram divididos em três grupos: cetamina com intervenção automatizada ativa (ASAT), cetamina com intervenção simulada e solução salina com ASAT. A cetamina reduziu significativamente os sintomas depressivos em 24 horas. O grupo cetamina + ASAT manteve a melhora por 30 dias, enquanto os que receberam cetamina com intervenção simulada tiveram uma piora gradual, com retorno dos sintomas a níveis próximos aos do grupo que recebeu salina.</p>
Loo et al. ¹⁸	<p>O estudo avaliou a eficácia e segurança de injeções subcutâneas de cetamina administradas duas vezes por semana, durante quatro semanas. Os participantes foram divididos em dois grupos: dose fixa e dose flexível de cetamina. No grupo de dose flexível, a cetamina foi significativamente mais eficaz que o controle (midazolam), com taxa de remissão de 19,6% versus 2,0%. No grupo de dose fixa, não houve diferença significativa entre os tratamentos. Efeitos adversos como aumento temporário da pressão arterial e sintomas psicotomiméticos foram transitórios, resolvendo-se em até duas horas. Contudo, os efeitos antidepressivos não se mantiveram após o fim do tratamento, indicando a necessidade de continuidade.</p>

Jamieson et al. ²⁰	O estudo avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) em pacientes com DRT, tratados com escetamina nasal e antidepressivo oral. Após 28 dias, o grupo escetamina mostrou melhoras significativas em todas as dimensões do EQ-5D-5L (mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão) em comparação ao placebo. O índice de estado de saúde (HSI) foi de 0,310 no grupo escetamina e 0,235 no placebo, com uma diferença significativa. As pontuações do EQ-VAS foram 31,1 para escetamina e 22,1 para placebo, com uma diferença de 10,9 pontos.
Hull et al. ¹⁹	O estudo investigou a eficácia e segurança do uso de cetamina sublingual em casa, administrada por telemedicina, para o tratamento de depressão e ansiedade moderada a grave. Com 1247 pacientes acompanhados durante quatro semanas, os resultados mostraram que 62,8% dos participantes experimentaram uma redução de 50% ou mais nos escores da escala PHQ-9 (depressão), e 62,9% obtiveram a mesma redução na escala GAD-7 (ansiedade). As taxas de remissão foram de 32,6% para depressão e 31,3% para ansiedade. A maioria dos pacientes relatou melhora dentro de quatro semanas, sendo identificados três subgrupos: melhora rápida, pacientes crônicos e aqueles com melhora tardia.
Su et al. ²¹	No estudo com 84 pacientes, comparando cetamina (0,5 mg/kg) a midazolam (0,045 mg/kg) para depressão resistente, a cetamina reduziu em média 16 pontos na escala MADRS após 24 horas, enquanto o midazolam reduziu 7 pontos. O efeito antidepressivo da cetamina durou até 14 dias, enquanto o anti-suicida foi mantido por 5 dias. Os melhores resultados ocorreram em pacientes com episódios depressivos de menos de 24 meses e que falharam em até quatro antidepressivos.
Sharma et al. ⁹	O estudo comparou os efeitos antidepressivos da cetamina intravenosa e da eletroconvulsoterapia (ECT) em pacientes com depressão grave, por meio de um ensaio clínico randomizado. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um recebeu ECT e outro, infusões de cetamina (0,5 mg/kg) em seis sessões alternadas por duas semanas, avaliados pela HDRS e BDI. A ECT mostrou-se mais eficaz, com taxas de resposta de 100% e remissão de 92,3%, enquanto a cetamina teve 66,7% de resposta e 50% de remissão. A cetamina apresentou melhora cognitiva, enquanto a ECT causou déficits de memória leves.
Glue et al. ²²	O estudo, com desenho cruzado, randomizado e duplo-cego, avaliou a eficácia da cetamina intramuscular em 25 pacientes, comparando doses de 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg a um controle com fentanil. Em uma hora, a cetamina reduziu

significativamente sintomas de depressão e ansiedade, com efeitos mantidos por até sete dias. Cerca de 56% dos pacientes tiveram redução de 50% nos sintomas depressivos e 72% mostraram melhora semelhante na ansiedade.

ISRS – Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina; IRSN – Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; DRT – Depressão Resistente ao Tratamento; MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; IS – Ideação Suicida; BDI – Beck Depression Inventory; ECT – Eletroconvulsoterapia; HRQoL – Health-Related Quality of Life (Qualidade de Vida Relacionada à Saúde); EQ-5D-5L – Escala de Qualidade de Vida (versão 5 dimensões, 5 níveis); HSI – Health State Index (Índice de Estado de Saúde); EQ-VAS – Escala Visual Analógica da EQ-5D; PHQ-9 – Patient Health Questionnaire-9; GAD-7 – Generalized Anxiety Disorder-7; ASAT – Automated Self-Help Active Treatment.

Fonte: dados da pesquisa (2024).

O primeiro artigo nesta pesquisa foi conduzido por Phillips et al.⁷ no Canadá, utilizando um ensaio clínico randomizado e cruzado para avaliar a eficácia de infusões intravenosas de cetamina em pacientes adultos (média de idade de 41,7 anos) com DRT e ideação suicida. O estudo incluiu 43 participantes, dos quais quatro desistiram durante o processo, com um esquema inicial de infusão única de cetamina (dose de 0,5 mg/kg), seguido por infusões repetidas para manutenção em pacientes que apresentaram resposta. Os resultados indicaram uma rápida redução da ideação suicida em até 24 horas após a primeira infusão, e um total de 69% dos pacientes alcançou remissão completa da ideação suicida ao final do período de tratamento contínuo. Os efeitos adversos observados foram mínimos e transitórios, resolvendo-se geralmente no mesmo dia, o que evidenciou a cetamina como uma alternativa promissora para o tratamento de casos graves de depressão, mas ressaltando a necessidade de administração controlada para minimizar riscos. Uma das indicações dos autores é

que haja uma pesquisa abrangente para a padronização das doses sub-anestésicas da cetamina a serem usadas nos pacientes.

Já o estudo de Reif et al.¹³ foi realizado com 676 pacientes em centros europeus e avaliou a eficácia da escetamina em spray nasal em comparação à quetiapina de liberação prolongada, ambas associadas a um antidepressivo ISRS ou IRSN. Em 8 semanas, a escetamina mostrou maior taxa de remissão dos sintomas (27,1% versus 17,6% no grupo da quetiapina) e se destacou na prevenção de recaídas durante 32 semanas (21,7% versus 14,1%). Os efeitos adversos, como dissociação e elevação temporária da pressão arterial, foram controláveis, confirmando um perfil de segurança. Os autores ainda apontam que há ciência quanto ao número de indivíduos investigados e que, possivelmente em um grupo maior, haverá alteração do perfil de resposta à cetamina. A decisão por adicionar um antidepressivo já conhecido é por conta da investigação da facilidade de adequação do tratamento a pacientes reais.

Ionescu et al.⁶ avaliaram a escetamina nasal em pacientes com depressão maior e ideação suicida, estudo foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado entre junho de 2017 e abril de 2019 em 47 centros de pesquisa de 12 países, incluindo Brasil, Estados Unidos e diversos países europeus. Ele compreendeu três fases: (1) uma fase de triagem realizada até 48 horas antes da primeira dose do medicamento intranasal, para avaliar a elegibilidade dos pacientes; (2) uma fase de tratamento duplo-cego de 25 dias; e (3) uma fase de acompanhamento de 9 semanas (dias 26 a 90). Dos 273 pacientes triados, 230 foram randomizados, com 3 excluídos por não terem recebido o medicamento. A maioria completou a fase de tratamento de 4 semanas (78,3% no grupo escetamina e 81,7% no grupo placebo). No total, 183 pacientes entraram na fase de acompanhamento, e 166 completaram a visita final no dia 90. O tratamento resultou em uma redução significativa nos escores de depressão na escala MADRS em apenas 24 horas, com uma diminuição média de 3,9 pontos em relação ao placebo. Os eventos adversos mais comuns, incluindo tontura, dissociação e sonolência, foram leves e desapareceram no mesmo dia, reforçando o potencial da escetamina como uma opção segura e eficaz para alívio rápido em casos de alto risco.

No ano de 2020, Wajs e colaboradores¹⁴ realizaram um ensaio clínico de fase 3, aberto e multicêntrico, realizado entre 2015 e 2017 em 21 países. Foram triados 1.161 pacientes, dos quais

802 foram incluídos no estudo. Ao final, 364 receberam tratamento por 6 meses e 136 por 12 meses. Na fase de acompanhamento, 357 pacientes continuaram, e 463 ingressaram em um estudo de segurança aberto adicional. A média de idade era de 52,2 anos, com 62,6% de mulheres e 85,5% de pacientes brancos. O estudo avaliou a eficácia e a segurança a longo prazo da escetamina em spray nasal, combinada com um novo antidepressivo oral (opções incluíam duloxetina, escitalopram, sertralina ou venlafaxina). A dosagem de escetamina iniciou-se com 28 mg para pacientes com 65 anos ou mais e 56 mg para pacientes com menos de 65 anos, sob supervisão de um profissional de saúde. Foram permitidos ajustes nas doses subsequentes de acordo com a eficácia e a tolerabilidade, podendo variar entre 56 mg e 84 mg para pacientes com menos de 65 anos e entre 28 mg, 56 mg e 84 mg para aqueles com 65 anos ou mais. A pesquisa foi estruturada com uma fase de indução de 4 semanas e uma fase de manutenção de até 1 ano. Observou-se uma melhora média de 16,4 pontos na escala MADRS. O estudo identificou efeitos adversos comuns à escetamina em spray nasal, incluindo tontura (32,9%), dissociação (27,6%), náusea (25,1%) e dor de cabeça (24,9%). Esses efeitos foram geralmente leves ou moderados e se resolveram no mesmo dia da administração. Aumento temporário da pressão arterial foi observado, mas voltou ao normal em cerca de 1,5 hora. Importante salientar que vários pesquisadores envolvidos nesse artigo eram associados à indústria farmacêutica Janssen.

O estudo de Feeney et al.¹⁵ incluiu 79 pacientes com DRT e ideação suicida, divididos entre dois grupos: 60 receberam infusão intravenosa de cetamina (em doses de 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg ou 1,0 mg/kg), enquanto 19 receberam midazolam como placebo. Os resultados demonstraram que, no grupo que recebeu cetamina, o escore médio de ideação suicida na escala MADRS diminuiu significativamente, de 2,90 para 2,03 aos 30 dias após a infusão. Em contraste, o grupo placebo (midazolam) apresentou um leve aumento no escore médio de ideação suicida, de 2,69 para 3,0, evidenciando uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,049$). Esses dados indicam que a cetamina proporcionou uma redução mais duradoura na ideação suicida em comparação ao placebo. No entanto, a eficácia da cetamina não se manteve para todos os pacientes. Após 30 dias, 45,5% dos participantes no grupo cetamina ainda relataram ideação suicida, comparado a 71,4% dos participantes no grupo placebo. Quanto aos efeitos adversos, o grupo de cetamina experimentou desrealização e elevações temporárias na pressão arterial, ambos desaparecendo logo após a infusão. Em resumo, o estudo sugere que a cetamina pode proporcionar uma redução inicial e significativa na ideação suicida, mas que efeitos adicionais ou infusões repetidas podem ser necessários para manter esses benefícios a longo prazo.

As formas de administração oral e intramuscular de cetamina foram comparadas por um estudo de Kheirabadi et al.¹⁶ com a ECT (eletroconvulsoterapia)

em pacientes com TDM. O estudo incluiu 45 pacientes com depressão grave (22 homens e 23 mulheres) entre 18 e 70 anos de idade, comparando os efeitos da cetamina intramuscular (0,5 mg/kg), cetamina oral (1 mg/kg) e ECT ao longo de 3 semanas. A cetamina apresentou efeitos adversos leves e passageiros, como dissociação e nistagmo, enquanto a ECT causou perda de memória persistente em alguns casos, além de dor de cabeça e náusea. Os três tratamentos foram eficazes na redução dos sintomas, com efeitos observados em até 24 horas, mas a cetamina foi preferida pelos pacientes devido a menos efeitos cognitivos e uma menor duração dos efeitos adversos, em comparação com a ECT, que causou déficits de memória em 58,3% dos pacientes. Limitações do estudo incluem a amostra pequena, ausência de grupo placebo e impossibilidade de cegamento dos métodos.

Outra pesquisa abordando as infusões intravenosas foi conduzida por Price e colaboradores¹⁷, que recrutaram 154 pacientes adultos, com idades entre 18 e 60 anos. A intervenção principal consistiu em uma infusão intravenosa única de cetamina (0,5 mg/kg, administrada em 40 minutos) realizada em ambiente hospitalar, com monitoramento rigoroso de segurança. Para prolongar os efeitos antidepressivos rápidos da cetamina, que tipicamente começam a diminuir após alguns dias, foi implementado um Treinamento de Auto Associação (ASAT). Esse treinamento incluiu oito sessões de aproximadamente 20 minutos ao longo de quatro dias.

Realizado nos Estados Unidos, o estudo teve uma fase de acompanhamento aguda de 30 dias. Entre os efeitos adversos, foram observados sintomas leves e moderados, como dissociação e vertigem, todos temporários. Os resultados mostraram que, após 24 horas da infusão, 52% dos pacientes apresentaram uma redução significativa nos escores de depressão ($\geq 50\%$ de redução no escore da escala de depressão MADRS) e 28% atingiram remissão (escore MADRS ≤ 9). No grupo placebo (solução salina), apenas 25% dos participantes foram considerados respondedores, e 4% alcançaram remissão. O estudo apresentou alta adesão, com 96% dos pacientes completando todas as sessões do ASAT e 97% das sessões planejadas realizadas conforme o cronograma.

Loo et al.¹⁸ avaliaram 184 pacientes com DRT, com idade média de 46 anos, em centros na Austrália e Nova Zelândia. A cetamina subcutânea foi administrada duas vezes por semana por 4 semanas, começando com uma dose de 0,5 mg/kg, ajustada até 0,9 mg/kg conforme a resposta. Os participantes foram divididos em grupos de dose fixa e dose flexível de cetamina subcutânea, administrada duas vezes por semana durante quatro semanas. A taxa de remissão foi de aproximadamente 20% para o grupo de dose flexível, os eventos adversos incluíram sedação, tontura, dissociação leve e aumento temporário da pressão arterial, que se normalizou em até 2 horas leves e temporários, como aumento da pressão arterial e sintomas psicotomiméticos, que se resolveram em

até duas horas. Embora os efeitos antidepressivos tenham sido promissores, eles não se mantiveram após o término do tratamento, sugerindo a necessidade de continuidade para sustentar os benefícios.

Uma abordagem envolvendo cetamina sublingual foi testada por Hull et al.¹⁹, que investigaram o uso dela em casa, com suporte de telemedicina, como um tratamento para depressão e ansiedade moderadas a graves. Realizado nos Estados Unidos, o estudo foi prospectivo, aberto e envolveu uma ampla amostra de 1247 participantes. Os membros do estudo tinham idades entre 19 e 76 anos, abrangendo uma ampla diversidade demográfica. O tratamento, composto por doses entre 300 mg e 450 mg de cetamina sublingual, com sessões de suporte psicossocial e monitoramento remoto via plataforma HIPAA-compliant. teve uma duração de quatro semanas, com sessões administradas semanalmente, e os resultados mostraram uma melhora significativa nos sintomas. Aproximadamente 62,8% dos pacientes com depressão e 62,9% dos que sofriam de ansiedade relataram uma redução de 50% ou mais nos sintomas, indicando respostas rápidas e eficazes ao tratamento. Os participantes foram categorizados em três grupos de resposta ao tratamento com cetamina sublingual: o Grupo de Melhora Rápida (79,3%), com resposta positiva e rápida redução dos sintomas; o Grupo Crônico (11,4%), com resposta limitada e maior incidência de dissociação; e o Grupo de Melhora Tardia (9,3%), com melhora gradual dos sintomas. Esses grupos permitiram

observar padrões distintos na eficácia do tratamento administrado remotamente. O estudo também abordou a segurança do tratamento, reportando poucos efeitos adversos graves. Menos de 1% dos pacientes apresentou piora nos sintomas e apenas seis interromperam o tratamento devido a efeitos adversos. Uma das principais limitações desse estudo é o acompanhamento por telemedicina, o que envolve a subjetividade de respostas.

Já nos estudos mais recentes, pode-se perceber que no de Jamieson et al.²⁰, o tratamento com escetamina nasal associado a um antidepressivo oral foi avaliado quanto ao impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) em pacientes com DRT. Realizado no contexto do estudo clínico TRANSFORM-2, de fase 3, randomizado e duplo-cego, o estudo incluiu 223 participantes com idades entre 18 e 64 anos (114 tratados com escetamina e 109 com placebo). Os pacientes foram randomizados para receber escetamina nasal em doses flexíveis de 56 mg ou 84 mg duas vezes por semana, combinada com um antidepressivo oral diário – um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) ou inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN) – ao longo de 4 semanas. Após a fase de tratamento, houve uma fase de acompanhamento de até 24 semanas, permitindo a observação da durabilidade dos efeitos na HRQoL e no status de saúde dos pacientes após a conclusão do tratamento. Limitações do estudo incluem o potencial viés relacionado aos efeitos dissociativos da escetamina, que

podem comprometer o cegamento, e a impossibilidade de determinar uma relação dose-resposta clara devido ao uso de doses flexíveis.

O estudo de Su et al.²¹ incluiu 84 pacientes entre 20 e 64 anos com DRT e ideação suicida, comparando uma infusão única de cetamina (0,5 mg/kg) com midazolam (controle). Entre os pacientes tratados com cetamina, 35,7% reduziram os sintomas depressivos em 50% até o terceiro dia, enquanto no grupo controle essa taxa foi de 11,9%. A remissão da ideação suicida foi alcançada em 33,3% dos pacientes com cetamina no primeiro dia, comparado a 7,1% no grupo controle, e os efeitos antissuicidas duraram até o quinto dia. Os efeitos adversos no grupo da cetamina incluíram desrealização, tontura e choro, todos leves e transitórios, desaparecendo em até 80 minutos após a infusão. Limitações do estudo incluem o uso de uma única infusão e a manutenção de outros tratamentos para depressão, como ISRS, IRSN e ECT. Em resumo, a cetamina demonstrou eficácia rápida na redução dos sintomas de depressão e ideação suicida, principalmente em pacientes com depressão de menor duração e com menos tratamentos anteriores falhos.

Uma das últimas pesquisas elencadas mediante a estratégia de busca é de Sharma et al.⁹, que compararam os efeitos antidepressivos e adversos cognitivos da cetamina intravenosa e ECT em 26 pacientes (12 tratados com cetamina e 14 com ECT) de ambos os sexos, com idades entre 18 e 65 anos, diagnosticados com depressão grave. Os pacientes foram divididos em dois

grupos: um recebeu ECT, e o outro infusões intravenosas de cetamina a 0,5 mg/kg, administradas ao longo de 45 minutos. O tratamento com cetamina consistiu em seis sessões realizadas em dias alternados, ao longo de duas semanas. O estudo revelou nuances importantes na comparação entre cetamina intravenosa e ECT para o tratamento de depressão grave. Os efeitos adversos das duas abordagens apresentaram características distintas. Pacientes tratados com cetamina relataram sintomas dissociativos leves e transitórios, como desorientação e sensação de desconexão da realidade, especialmente nas primeiras sessões; esses efeitos, porém, foram bem tolerados pela maioria, com apenas um paciente interrompendo o tratamento devido à dissociação. Além disso, observou-se um aumento temporário na pressão arterial durante as infusões de cetamina, que se normalizou rapidamente após o término da administração. Em contrapartida, a ECT foi associada a efeitos adversos cognitivos, incluindo piora leve, mas não significativa, na memória e na função cognitiva em alguns pacientes. Esses efeitos cognitivos foram mais persistentes e representam uma limitação da ECT em relação ao impacto na cognição. A abordagem com cetamina também ofereceu respostas rápidas e foi bem tolerada, embora tenha se mostrado menos eficaz em termos de resposta e remissão completas, em comparação com a ECT. Esses achados destacam a cetamina como uma alternativa promissora para casos em que a preservação cognitiva é uma prioridade.

Por fim, no estudo conduzido por Glue et al.²², a eficácia e a segurança da cetamina racêmica foram avaliadas em 25 pacientes com DRT, utilizando um design cruzado, duplo-cego e controlado. Os participantes, com idade média de 32 anos (intervalo de 19 a 54 anos) e distribuídos igualmente entre homens e mulheres, receberam doses únicas de cetamina intramuscular de 0,5 mg/kg e 1 mg/kg, além de uma dose de 50 mcg de fentanil como controle ativo. A duração do estudo foi de três sessões de dosagem, separadas por pelo menos uma semana cada uma, com avaliações realizadas até 168 horas após cada dose. Os resultados indicaram que as doses de cetamina reduziram significativamente os escores de ansiedade e depressão na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), com uma resposta rápida (dentro de uma hora) que durou até sete dias, especialmente na dose mais alta (1 mg/kg). Cerca de 56% dos pacientes responderam à cetamina na redução de sintomas depressivos, e 72% apresentaram resposta na redução de sintomas de ansiedade, enquanto apenas 4% e 12% dos pacientes responderam ao fentanil, respectivamente.

No Brasil, a escetamina foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2020 como uma opção para o tratamento da depressão resistente a outros medicamentos. Essa liberação marcou um avanço importante para o tratamento de transtornos mentais graves, oferecendo uma alternativa mais rápida e inovadora em comparação com os antidepressivos convencionais. A escetamina está

disponível no país na forma de spray nasal, comercializado sob o nome de Spravato[®], que deve ser utilizado em conjunto com um antidepressivo oral. Seu uso é restrito a ambientes hospitalares ou clínicas especializadas devido aos efeitos adversos, o que exige monitoramento constante dos pacientes após a administração. A Sociedade Brasileira de Psiquiatria (SBP) já destacou o papel da escetamina como uma inovação significativa no tratamento da depressão resistente, principalmente devido à sua ação rápida. A SBP reforça a importância de um uso cauteloso e supervisionado do medicamento, considerando os possíveis efeitos adversos e o custo elevado da terapia. Contudo, vários alertas já foram emitidos pelo Conselho Federal de Farmácia e demais órgãos quanto aos estudos com o spray ainda estarem em fase de farmacovigilância e os efeitos a longo prazo do fármaco não serem totalmente esclarecidos.

Conclusão

A cetamina demonstrou ser uma intervenção eficaz para o alívio rápido dos sintomas de depressão resistente, superando os antidepressivos convencionais em termos de rapidez de ação e eficácia em casos de ideação suicida. Apesar desses benefícios, o uso da cetamina deve ser restrito a contextos controlados devido ao seu potencial de abuso e aos efeitos adversos relatados. Para maximizar a segurança e a eficácia do tratamento, é fundamental desenvolver diretrizes claras e protocolos de administração. Pesquisas futuras devem se concentrar em estratégias para

mitigar riscos, compreender melhor os efeitos a longo prazo e explorar o papel da cetamina em regimes terapêuticos combinados. Essa abordagem poderá ampliar as opções de tratamento para pacientes com DRT e contribuir para a prática clínica segura e eficaz.

Declarações e licença

Declaração de conflito de interesses

Os autores não possuem conflito de interesse a reportar.

Financiamento

Os autores não receberam financiamento para a condução do presente estudo.

Licença Creative Commons (CC)

Aplica-se ao estudo a licença Creative Commons (CC BY-NC 4.0). Os autores retêm os direitos autorais e de publicação completos e concedem direitos de uso para terceiros, incluindo cópias e redistribuição do material em qualquer suporte ou formato, desde que lícito e sem qualquer finalidade comercial. Igualmente, a licença CC BY-NC 4.0 estipula a necessidade de atribuição (os usuários devem atribuir o respectivo crédito ao estudo, indicando o link da licença e do material, bem como declarar se foram feitas alterações no conteúdo original) e não imposição de restrições adicionais (ou seja, não são aplicadas outras restrições jurídicas ou tecnológicas que limitem, nos termos da lei, os usuários de utilizarem o material conforme a licença CC BY-NC 4.0).

Referências

1. Stopa SR, Malta DC, Oliveira MM de, Lopes C de S, Menezes PR, Kinoshita RT. Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev bras epidemiol* [Internet]. 2015 Dec;18:170–80. Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500060015>
2. Henssler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T. Antidepressant withdrawal and rebound phenomena. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2019 May 17;116(20).
3. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults with Major Depressive disorder: a Systematic Review and Network meta-analysis. *The Lancet* [Internet]. 2018 Feb 21;391(10128):1357–66. Available from: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(17\)32802-7/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(17)32802-7/fulltext)
4. Morgese MG, Trabace L. Antioxidant and anti-inflammatory effects of polyphenols in depression: fact or fad? *Journal of Neuroscience Research*. Nova York, v. 97, n. 3, p. 266–278, 2019.
5. Kopelman J, Keller TA, Panny B, Griffo A, Degutis M, Spotts C, et al. Rapid neuroplasticity changes and response to intravenous ketamine: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Translational Psychiatry*. 2023 May 9;13(1):159–9.
6. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation with Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *The International Journal of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2020 Aug 29;24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861217/>
7. hillips JL, Norris S, Talbot J, Hatchard T, Ortiz A, Birmingham M, et al. Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Nov 23;45(4).
8. Bahji A, Zarate CA, Vazquez GH. Efficacy and safety of racemic and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2022 Mar 1;
9. Sharma RK, Kulkarni G, Kumar CN, Arumugham SS, Sudhir V, Mehta UM, et al. Antidepressant effects of ketamine and ECT: A pilot comparison. *Journal of Affective Disorders*. 2020 Nov;276:260–6.
10. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto – Enfermagem*. 2008 Dec;17(4):758–64.

11. Souza MT de, Silva MD da, Carvalho R de. Integrative Review: What Is It? How to Do It? Einstein (São Paulo) [Internet]. 2010 Mar;8(1):102–6. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rwl134>
12. Hess EM, Riggs LM, Michaelides M, Gould TD. Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochemical Pharmacology*. 2022 Mar;197:114892.
13. Reif A, Bitter I, Jozefien Buyze, Cebulla K, Vanicek T, Fu DJ, et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. *The New England Journal of Medicine*. 2023 Oct 5;389(14):1298–309.
14. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, et al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* [Internet]. 2020 Apr 28;81(3). Available from: <https://www.psychiatrist.com/read-pdf/10773/>
15. Feeney A, Hock RS, Freeman MarleneP, Flynn M, Hoepfner B, Iosifescu DV, et al. The effect of single administration of intravenous ketamine augmentation on suicidal ideation in treatment-resistant unipolar depression: Results from a randomized double-blind study. *European Neuropsychopharmacology*. 2021 Aug;49:122–32.
16. Kheirabadi D, Kheirabadi GR, Mirlohi Z, Tarrahi MJ, Norbaksh A. Comparison of Rapid Antidepressant and Antisuicidal Effects of Intramuscular Ketamine, Oral Ketamine, and Electroconvulsive Therapy in Patients With Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2020 Oct 16;40(6):588–93.
17. Price RB, Spotts C, Panny B, Griffo A, Degutis M, Cruz N, et al. A novel, brief, fully automated intervention to extend the antidepressant effect of a single ketamine infusion: A randomized clinical trial. *American Journal of Psychiatry*. 2022 Sep 21;179(12).
18. Loo C, Glozier N, Barton D, Baune BT, Mills NT, Fitzgerald P, et al. Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2023 Jul 14;1–9. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/efficacy-and-safety-of-a-4week-course-of-repeated-subcutaneous-ketamine-injections-for-treatment-resistant-depression-kads-study-randomised-doubleblind-activecontrolled-trial/FDBAEC51F0891B57F5B04C572D13DA17#>
19. Jamieson C, Popova V, Daly E, Cooper K, Drevets WC, Rozjabek H, et al. Assessment of health-related quality of life and health status in patients with

treatment-resistant depression treated with esketamine nasal spray plus an oral antidepressant. Health and Quality of Life Outcomes. 2023 May 8;21(1).

20. Hull TD, Malgaroli M, Gazzaley A, Akiki TJ, Madan A, Vando L, et al. At-home, sublingual ketamine telehealth is a safe and effective treatment for moderate to severe anxiety and depression: Findings from a large, prospective, open-label effectiveness trial. *Journal of Affective Disorders*. 2022 Oct;314:59–67.

21. Su TP, Cheng Ta Li, Lin WC, Wu HJ, Tsai SJ, Bai YM, et al. A Randomized Double-Blind Midazolam-Controlled Trial of Low-Dose Ketamine Infusion in Patients With Treatment-Resistant Depression and Prominent Suicidal Ideation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2023 Mar 26;26(5):331–9.

22. Glue P, Neehoff S, Beaglehole B, Shadli S, McNaughton N, Hughes-Medlicott NJ. Ketamine for treatment-resistant major depressive disorder: Double-blind active-controlled crossover study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* [Internet]. 2024 Feb 1;38(2):162–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10863359/>