ReGeo
ISSN: 2177-3246

USO DA CETAMINA COMO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DEPRESSIVO REFRATÁRIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA NARRATIVA

USE OF KETAMINE AS A TREATMENT FOR REFRACTORY DEPRESSIVE DISORDER: A NARRATIVE SYSTEMATIC REVIEW

USO DE KETAMINA COMO TRATAMIENTO PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO REFRACTARIO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA NARRATIVA

10.56238/revgeov17n3-008

Maria Clara Holanda Dumaresq
Bacharel em Medicina
Instituição: Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Gotardo Duarte Dumaresq Filho
Bacharel em Medicina
Instituição: Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Danielle Maia Holanda Dumaresq
Bacharel em Medicina
Instituição: Instituto Dr. José Frota (IJF)

Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio
Bacharel em Medicina
Instituição: Instituto Dr. José Frota (IJF)

Luanna Guedes Santos Lima Verde
Bacharel em Medicina
Instituição: Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

RESUMO
A depressão resistente ao tratamento (DRT) afeta até um terço dos pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) e está associada a altas taxas de morbidade, ideação suicida e mortalidade. Em anos recentes, a cetamina e seu enantiômero escetamina emergiram como alternativas terapêuticas promissoras, devido ao seu rápido efeito antidepressivo mediado pelo antagonismo não competitivo do receptor NMDA. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a efetividade da cetamina no tratamento da DRT, incluindo seu impacto sobre a ideação suicida, além de sua segurança e tolerabilidade. Assim, essa revisão narrativa foi registrada na plataforma PROSPERO (CRD420250652857). Foram utilizadas as bases de dado PubMed, LILACS, Cochrane e SciELO para realizar a pesquisa e seleção de artigos entre setembro de 2024 e agosto de 2025. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e teses publicadas em português e inglês entre 2020 e 2025. Dois avaliadores realizaram, de forma independente, a triagem, extração de dados e avaliação do risco de viés por meio da ferramenta Cochrane Risk of Bias. Dos 60 estudos inicialmente identificados, nove preencheram os critérios de inclusão em sua totalidade. Os resultados evidenciaram que a cetamina,

em diferentes vias de administração (intravenosa, intranasal e intramuscular), causou redução significativa dos sintomas depressivos e da ideação suicida quando em comparação a placebo ou controles ativos (ECT, midazolam, antidepressivos). A resposta clínica observada foi rápida, tendo efeito, por vezes, poucas horas após a infusão, embora os efeitos de longo prazo permaneçam sendo uma limitação. Os efeitos adversos relatados foram em sua maioria leves e transitórios, sendo os principais os sintomas dissociativos, a cefaleia e as alterações cardiovasculares. Apesar das evidências promissoras, a heterogeneidade metodológica e o seguimento de curto prazo nos foram limitações importantes. Ensaios clínicos de maior escala e com acompanhamento prolongado são necessários para estabelecer protocolos de dose, frequência e manutenção.

Palavras-chave: Cetamina. Depressão Resistente ao Tratamento. Ideação Suicida. Tratamento. Segurança.

ABSTRACT

Treatment-resistant depression (TRD) affects up to one-third of patients with major depressive disorder (MDD) and is associated with high rates of morbidity, suicidal ideation, and mortality. In recent years, ketamine and its enantiomer esketamine have emerged as promising therapeutic alternatives due to their rapid antidepressant effect mediated by non-competitive NMDA receptor antagonism. The aim of this systematic review was to evaluate the effectiveness of ketamine in the treatment of TRD, including its impact on suicidal ideation, as well as its safety and tolerability. This review was registered in the PROSPERO platform (CRD420250652857). Searches were conducted in the PubMed, LILACS, Cochrane, and SciELO databases between September 2024 and August 2025. Randomized clinical trials and theses published in Portuguese and English between 2020 and 2025 were included. Two reviewers independently performed screening, data extraction, and risk of bias assessment using the Cochrane Risk of Bias tool. Of the 60 studies initially identified, nine met all inclusion criteria. The results showed that ketamine, administered through different routes (intravenous, intranasal, and intramuscular), significantly reduced depressive symptoms and suicidal ideation compared with placebo or active controls (ECT, midazolam, antidepressants). Clinical response was rapid, sometimes occurring within hours after infusion, although long-term effects remain limited. Reported adverse events were mostly mild and transient, with the most common being dissociative symptoms, headache, and cardiovascular changes. Despite promising evidence, methodological heterogeneity and short follow-up were important limitations. Larger clinical trials with longer follow-up are needed to establish dosing protocols, frequency, and maintenance strategies.

Keywords: Ketamine. Treatment-Resistant Depression. Suicidal Ideation. Treatment. Safety.

RESUMEN

La depresión resistente al tratamiento (TRD) afecta hasta a un tercio de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) y se asocia con altas tasas de morbilidad, ideación suicida y mortalidad. En los últimos años, la ketamina y su enantiómero esketamina han surgido como alternativas terapéuticas prometedoras debido a su rápido efecto antidepresivo mediado por el antagonismo no competitivo del receptor NMDA. El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la efectividad de la ketamina en el tratamiento de la TRD, incluyendo su impacto en la ideación suicida, así como su seguridad y tolerabilidad. Por lo tanto, esta revisión narrativa se registró en la plataforma PROSPERO (CRD420250652857). Se utilizaron las bases de datos PubMed, LILACS, Cochrane y SciELO para la búsqueda y selección de artículos entre septiembre de 2024 y agosto de 2025. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y tesis publicadas en portugués e inglés entre 2020 y 2025. Dos revisores realizaron de forma independiente la selección, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo. De los 60 estudios identificados inicialmente, nueve cumplieron plenamente los criterios de inclusión. Los resultados mostraron que la ketamina, administrada por diferentes vías (intravenosa, intranasal e intramuscular), redujo significativamente los síntomas depresivos y la ideación suicida en comparación con placebo o controles activos (TEC, midazolam, antidepresivos). La respuesta clínica observada fue rápida,

surtiendo efecto en ocasiones pocas horas después de la infusión, aunque los efectos a largo plazo siguen siendo una limitación. Los efectos adversos notificados fueron en su mayoría leves y transitorios, siendo los principales síntomas disociativos, cefalea y alteraciones cardiovasculares. A pesar de la prometedora evidencia, la heterogeneidad metodológica y el seguimiento a corto plazo constituyeron limitaciones importantes. Se necesitan ensayos clínicos a mayor escala con un seguimiento prolongado para establecer protocolos de dosis, frecuencia y mantenimiento.

Palabras clave: Ketamina. Depresión Resistente al Tratamiento. Ideación Suicida. Tratamiento. Seguridad.

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que até 1 em cada 3 adultos apresentanso transtorno depressivo maior (TDM) pode ter depressão resistente ao tratamento (DRT), sem ter melhora adequada com o o tratamento inicial, mesmo com o uso de 2 ou mais antidepressivos(Rush et al.,2006). Pacientes com DRT apresentam maiores taxas de morbidade, auto-mutilação e mortalidade do que pacientes com TDM. (Zhdanava et al., 2021, Lundberg et al., 2022). Nos últimos anos, terapias alternativas vêm sendo pesquisadas para o manejo desse quadro, como, por exemplo, a terapia eletroconvulsiva (ALTINAY et al., 2019) e o uso de Cetamina (NAUGHTON et al., 2013).

A Cetamina é um analgésico cujo mecanismo de ação consiste em antagonismo não-competitivo do receptor do ácido N-metil D-aspartato (NMDA). Seu uso na terapia da DRT foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2019 (KIM et al., 2019)., devido a pesquisas demonstrando efeitos antidepressivos decorrentes da sua ação nos receptores do glutamato (LUMSDEN et al., 2019), por ser um importante neurotransmissor envolvido na modulação de várias atividades cerebrais. Assim, a Cetamina vem sendo utilizada de diversas formas no tratamento TDR (McINTYRE et al., 2020; WILKINSON. et al., 2017; PAPAKOSTAS, et al., 2020; KRYST et al., 2020), podendo ser utilizada na sua forma intranasal, associada com antidepressivos ou de forma intravenosa como monoterapia ou com psicotrópicos coadjuvantes. O uso desse fármaco não só foi eficaz no manejo dos sintomas agudos, mas também na prevenção de recidiva de quadros depressivos (DALY et al., 2019). Ainda não se compreende totalmente os mecanismos relacionados aos efeitos antidepressivos da cetamina, mas acredita-se que o antagonismo não competitivo do NMDA desempenha um papel central (IDE E IKEDA, 2018) e que a escetamina seria o enantiômero com maior afinidade pelo NMDAr com menor incidência de efeitos adversos (EBERT et al., 1997; VOLLENWEIDER et al., 1997). Alguns estudos sugerem que a escetamina isolada também teria um efeito antidepressivo importante e uma tolerabilidade aceitável a curto prazo (CANUSO et al., 2018; DALY et al., n.d.; SEGMILLER et al., 2013; SINGH et al., 2016; WAN et al., 2015).

O objetivo primário dessa revisão sistemática foi analisar a efetividade do tratamento da DRT com Cetamina através da melhora clínica dos sintomas do paciente, e como objetivo secundário, foi observar se houve melhora ou não da ideação suicida, assim como a incidência de efeitos adversos e segurança da droga.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Após registro na plataforma Prospero (CRD420250652857), quatro bases de dados (PubMed, LILACs, Cochrane, SciELO) foram sistematicamente pesquisadas desde o início da aprovação do projeto, em setembro de 2024, até agosto de 2025.

Dois avaliadores conduziram a pesquisa de forma independente com os termos de pesquisa e estratégia listados em Tabela Suplementar (Anexo 1).

Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados que correlacionaram o uso de Cetamina com o tratamento de DRT e controle da ideação suicida, publicados entre 2020 de 2025, em inglês e em português. Todos os estudos observacionais, estudos de caso-controle, estudos de coorte, relatos de caso, séries de casos e estudos em andamento ou com resultados incompletos foram excluídos desta revisão, bem como os estudos publicados fora do período delimitado, escritos em outros idiomas que não o inglês ou o português.

As expressões de busca e os operadores booleanos foram: [(*Ketamine) AND (Treatment resistant Depression) AND (Suicide) AND (Randomized controlled trial) OR (controlled clinical trial) OR (randomly) OR (trial)*] no título ou resumo.

2.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E COLETA DE DADOS

Os critérios de seleção de pesquisas foram: (1) População: as populações de interesse foram pacientes com diagnostico de Depressão Refratária ao Tratamento. Estudos envolvendo recém-nascidos, bebês, crianças ou adolescentes (< 18 anos) foram excluídos, e estudos envolvendo pessoas com idade ≥ 18 anos (adultos ou idosos) foram incluídos. (2) Intervenção: o grupo de intervenção foi a pacientes que fizeram tratamento com Cetamina em qualquer via de administração. (3) Comparador: o grupo de intervenção versus o grupo de controle (ECT ou placebo). (4) Resultado: avaliação clínica da DRT através de avaliação clínica subjetiva e/ou escores de avaliação de estado depressiva utilizados como Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MDRS), Hamilton Depression Rating Scale(HDRS), Beck's Suicidal Ideation Scale, Columbia-Suicidide Severity Rating Scale- Intensity of Suicidal Ideation Subscale(CSSRS-ISS), Positive and Negative Suicide Ideation Inventory (PANSI). (5) Desenho do estudo: inclui apenas ensaios clínicos para garantir que os resultados combinados sejam de boa qualidade e exclui os estudos que não fornecem dados de análise eficazes.

Os critérios de inclusão e exclusão foram discutidos entre todos os autores. Títulos e resumos foram selecionados por dois autores de forma independente. Todos os artigos foram agrupados em três pastas: "sim" para estudos incluídos, "talvez" para estudos incertos e "não" para estudos excluídos. Estudos na pasta "talvez" foram discutidos com um autor sênior (orientador do projeto) para obter consenso. Todos os estudos na pasta "sim" foram selecionados para leitura do texto completo por dois autores de forma independente. Quaisquer discrepâncias entre os dois autores durante a seleção, foram discutidas com o autor sênior (orientador do projeto).

2.3 INTERVENÇÃO

Ainda não está completamente elucidado na literatura quanto a dose a ser utilizada da Cetamina e seu enantiômero, e a melhor via de administração a ser selecionada. Devido a variedade de opções do tratamento com Cetamina, foram considerados como intervenção primária o uso de Cetamina ou Escetamina nas vias de administração intravenosas, intranasal e intramuscular em pacientes em tratamento para depressão refratária.

2.4 DESFECHOS DE INTERESSE

Os desfechos primários de interesse foram o a melhora clínica do paciente avaliada através de escores específicos, como MADRS, HDRS, Beck's Suicidal Ideation Scale, SIFFM, SPS e HAM após o tratamento com Cetamina. Os desfechos secundários incluíram a melhora do quadro de ideação suicida, os efeitos adversos do uso de Cetamina e a segurança do tratamento.

2.5 QUALIDADE METODOLÓGICA E AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Dois autores avaliaram, de forma independente, o risco de viés em todos os ensaios clínicos incluídos usando a ferramenta de avaliação Cochrane Risk of Bias. Ela consiste em seis domínios, a saber: viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outras fontes de viés. O julgamento de ambos os autores foi discutido com o autor sênior (orientador do projeto), para chegar a um consenso geral sobre o risco de viés nos estudos incluídos. A certeza da evidência foi realizada por dois autores independentemente, com base no risco de viés, inconsistência, imprecisão, indireção e viés de publicação. Quaisquer discrepâncias foram discutidas com o autor sênior (orientador do projeto).

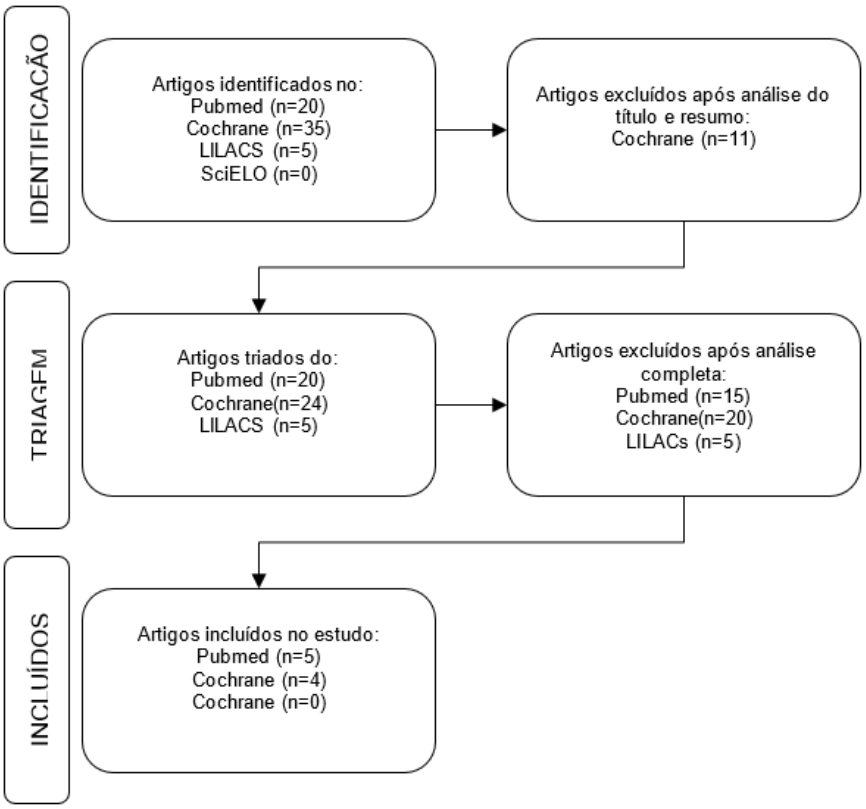
2.6 ANÁLISE E AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS

O processo de análise e avaliação dos estudos foi conduzido em etapas sucessivas de identificação, triagem e inclusão, conforme demonstrado no fluxograma (Figura 1). Inicialmente, foram identificados 20 artigos na base PubMed, 5 no LILACS, 35 no Cochrane e nenhum na SciELO.

Na etapa de triagem, foram selecionados 20 artigos da PubMed, 24 do Cochrane e 5 do LILACS para leitura completa. Após essa análise aprofundada, foram excluídos 15 artigos da PubMed, 20 do Cochrane e 5 do LILACS, por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente definidos.

Ao final do processo, apenas 9 estudos preencheram integralmente os critérios de inclusão, sendo 5 proveniente do PubMed e 4 do Cocrane. Estes estudos compuseram a amostra final analisada nesta revisão sistemática.

Figura 1. Processo de identificação dos artigos para inclusão na revisão sistemática.



Fonte: Autores.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nove estudos foram incluídos nesta revisão sistemática. As características gerais dos estudos encontram-se sumarizadas no Quadro 1. Todos os estudos selecionados eram Ensaios Cínicos randomizados.

Quadro 1: Características dos estudos selecionados.

Estudo	**N**	**Ferramenta da avaliação clínica**	**Via de administração da Cetamina.**	**RCT**	**Grupo controle:**
Anad et al, 2023	365	MADRS	Cetamina IV 0.5mg/kg	Sim	ECT
Zolghadriha et al., 2024	64	MADRS	Cetamina IV 0.5mg/kg	Sim	Placebo.
Ochs-Ross et al., 2020.	138	MADRS	Spray Nasal (28mg, 56 ou 84mg)	Sim	Placebo
Chen et al., 2023.	84	MARDS, CSSRS-ISS, PANSI.	Cetamina IV 0.5mg/kg	Sim	Midazolam
Su et al., 2025	43	HDRS, CSSRS-ISS	Cetamina IV 0.5mg/kg	Sim	Midazolam
Chen et al., 2024	84	PANSI, BHS	Cetamina IV 0.5mg/kg	Sim	Midazolam
Ahmed et al., 2023	36	HDRS, SPS.	Cetamina IV 0.5mg/kg	Sim	Placebo
Feeney et al., 2021	79	MADRS	Cetamina IV 0.1, 0.2, 0.5 1 mg/kg	Sim	Midazolam

Cigognini et al., 2023	88	MADRS	Cetamina IM 0.75mg/kg	Sim	Escitalopram 15mg, Apiprazol

Fonte: Autores.

Após a triagem inicial de 60 artigos identificados nas bases de dados, nove ensaios clínicos randomizados preencheram integralmente os critérios de inclusão e foram analisados nesta revisão. As características dos estudos selecionados se encontram no Quadro 1.

A redução significativa dos sintomas depressivos e da ideação suicida foram analisadas em cada ensaio, como em **Anand et al. (2023),** que compara pacientes em uso de cetamina intravenosa com pacientes realizando sessões de ECT. Com uma amostra de 365 pacientes, o estudo mostrou eficácia semelhante entre cetamina IV e ECT. 55.4% dos pacientes no grupo da cetamina apresentaram melhora clínica, em contraste com 41.2% do grupo da ECT, evidenciando a não inferioridade da cetamina. Além disso, os pacientes em tratamento com cetamina apresentaram uma menor incidência de efeitos adversos, sendo a cefaléia o principal evento relatado.

Zolghadriha et al. (2024) observaram a eficácia da cetamina IV na dose de 0.5 mg/kgm avaliando o efeito sobre os sintomas depressivos em curto e longo prazo. Uma hora ap´s o inicio do tratamento, os paciente apresentaram mehora significativa dos sintomas depressivos, analisados com o escore de MARDS. As diferenças significativas foram observadas entre os grupos após 4 horas, 1 dia, 3 dias, 1 semana, 1 mês e 2 meses ($p<0.001$). Houve uma melhora significativa dos sintomas de depressão e da ideação suicida em relação ao grupo controle. Quanto aos efeitos adversos, os pacientes que receberam infusão de cetamina apresentaram aumento da frequência cardíaca, cefaléia, tontura e sintomas dissociativos.

Em um estudo que focou em pacientes acima de 65 anos, **Ochs-Ross et al. (2020)** demonstraram que a escetamina intranasal associada a antidepressivos orais apresentou benefícios clínicos relevantes, embora com resposta menos importante do que em adultos jovens, possivelmente por maior comorbidades, assim como se mostrou mais eficaz em pacientes que tiveram inicio do quadro depressivo antes dos 55 anos. Os pacientes apresentaram tontura, náusea, elevação transitória da pressão arterial, fadiga, cefaleia e sintomas dissocitativos, sendo o sintoma mais relatado a tontura, com 20.8%.

Chen et al. (2024), comparou o uso de cetamina 0.5mg/kg IV com midazolam 0.045mg/kg na analise de melancolia e sintomas depressivos em pacientes com DRT, usando escores como MADRS, CSSRS-ISS e o PANSI. Os resultados demonstraram que os pacientes em uso de cetamina pontuaram mais alto no escore PANSI-positivo do que pacientes do grupo do midazolam, mostrando uma maior proteção contra o suicidio.

Em outro estudo, **Su et al. (2025)**, também comparou cetamina intravenosa e midazolam na DRT, avaliando os sintomas depressivos e suicidas com a escala HDRS e CSSRS-ISS. Foi observado que o grupo da cetamina demonstrou redução significativa desses ecores comparado ao midazolam.

Lin et al. (2024) usa os escores de BHS e PANSI para avaliar os efeitos da cetamina intravenosa e do midazolam. O grupo da cetamina apresentou tanto o PANSI-positivo maior quanto o PANSI-negativo menor, assim como um escore de BHS estatisticamente inferior ao do grupo do midazolam, mostrando que essa dose de cetamina foi benéfica ao paciente.

Em um estudo duplo-cego, **Ahmed et al. (2023)**, avaliou 36 pacientes com DRT associada com distúrbios psiquiátricos e de personalidade, utilizando as escalas HDRS e SPS. O grupo da cetamina intravenosa apresentou melhora significativa, confirmando o efeito antidepressivo rápido, sendo sustentado por até quatro semanas após a administração em doses repetidas. Os pacientes do grupo da cetamina apresentaram efeitos adversos mínimos e transitórios, como sintomas dissociativos e alterações nos sinais vitais.

O ensaio **Feeney et al. (2021)** avalia os efeitos de uma única infusão de cetamina nas doses de 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.5mg/kg e 1 mg/kg em comparação com 0.045mg/kg de midazolam, observando os resultados com a escala de MADRS por até 30 dias. Esse estudo conclui que a cetamina IV tem um benefício sobre o midazolam quanto a ideação suicida e sintomas depressivos até o terceiro dia da administração, não apresentando, após esse período, diferença estatisticamente relevante. Além disso, foi reportado que no grupo de 0.2mg/kg, houve uma overdose intencional, e no grupo do midazolam, um caso de auto-mutilação intencional e um caso de comportamento de risco.

Em **Cigognini (2023),** a cetamina intramuscular na dose de 0.75mg/kg foi comparada com o escitalopram 15mg e aripiprazol 5mg em indivíduos com DRT moderada a severa durante 4 semanas, tendo seus sintomas avaliados pelo escore MADRS. O estudo demonstrou eficácia comparável entre ambos os grupos no tratamento agudo, de manutenção e também na retirada . Quanto aos efeitos adversos, ocorreram alterações benignas e transitórias nos sinais vitais sem necessidade de qualquer intervenção. Os grupos não demonstraram diferenças estatísticas no que tange aos efeitos colaterais, sendo os mais observados déficit de concentração (62,6%), sonolência (54,6%) e cefaléia (49,1%).

Esta revisão sistemática reuniu evidências de nove ensaios clínicos randomizados recentes, reforçando que a cetamina e seu enantiômero escetamina representam alternativas eficazes para o manejo da DRT.

Quando em comparação com o tratamento utilizando antidepressivos tradicionais, a cetamina demonstrou efeito antidepressivo e anti-suicida rápido e eficáz, muitas vezes em horas após a infusão inicial (**Zolghadriha et al., 2024; Feeney et al., 2021**), que faz com que e seja uma droga especialmente importante no manejo de ideação suicida aguda e risco iminente de morte. Além disso, o ensaio de **Anand et al. (2023)** mostrou que a cetamina pode ser tão eficaz quanto a ECT,

apresentando benefício quanto à tolerabilidade, sendo assim uma opção menos invasiva e com menos efeitos adversos no tratamento da DRT.

O efeito anti-suicida da cetamina foi consistentemente positivo entre os estudos avaliados. Como foi observado em **Chen et al. (2024)**, **Lin et al. (2024)** e **Su et al. (2025)** a cetamina age efetivamente na melhora global dos sintomas depressivos, mas também tem efeito importante em domínios específicos como desesperança e pensamentos intrusivos de morte. No entanto, esse efeito a longo prazo é limitado, e requer estratégias de manutenção ou combinações terapêuticas para garantir um melhor desfecho.

Os ensaios clínicos analisados confirmaram que a cetamina apresenta uma boa tolerabilidade, apresentando efeitos adversos na sua maioria leves e transitórios, sem necessidade de intervenção. Foram observados eventos dissociativos e cardiovasculares em maior incidência, mas raramente levaram ao abandono do tratamento. Em pacientes acima de 65 anos, incluídos no estudo **Ochs-Ross et al. (2020)**, os efeitos adversos foram mais importantes, possivelmente associados a outras comorbidades da população mais idosa, o que sugere necessidade de monitoramento mais intensivo neste grupo.

Apesar dos resultados promissores, alguns pontos limitam a generalização dos achados, como amostras relativamente pequenas e heterogêneas quanto a idade, comorbidades e graus de severidade da depressão; seguimento de curto prazo na maioria dos estudos, o que impede conclusões sobre eficácia e segurança no tratamento prolongado; ausência de padronização quanto a dose, número de infusões e via de administração, dificultando comparações diretas.

4 CONCLUSÃO

A presente revisão narrativa sugere que a cetamina deve ser considerada como uma opção viável no manejo da DRT, com todos os estudos incluídos demonstrando uma melhora dos escores avaliados com o uso da cetamina em suas diversas apresentações. particularmente naqueles pacientes que apresentam ideação suicida aguda. Contudo, sua incorporação à prática clínica ainda depende de protocolos bem definidos sobre posologia, frequência de manutenção e critérios de seleção dos pacientes. Estudos futuros de maior duração e com amostras representativas são necessários para consolidar o papel da cetamina nesse contexto, além de investigar potenciais marcadores biológicos de resposta.

REFERÊNCIAS

AHMED, G. K. et al. Antidepressant and anti-suicidal effects of ketamine in treatment-resistant depression associated with psychiatric and personality comorbidities: a double-blind randomized trial. Journal of Affective Disorders, v. 325, p. 127-134, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.005.

ALTINAY, Murat et al. "Administration of Sub-anesthetic Dose of Ketamine and Electroconvulsive Treatment on Alternate Week Days in Patients with Treatment Resistant Depression: A Double Blind Placebo Controlled Trial." Psychopharmacology bulletin vol. 49,1 (2019): 8-16.

ANAND, A. et al. Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression. New England Journal of Medicine, v. 388, n. 25, p. 2315-2325, 2023. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302399.

AVERILL, L. A. et al. mTORC1 inhibitor effects on rapid ketamine-induced reductions in suicidal ideation in patients with treatment-resistant depression. Journal of Affective Disorders, v. 303, p. 91-97, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.104.

BALLARD, E. D. et al. Functional changes in sleep-related arousal after ketamine administration in individuals with treatment-resistant depression. Translational Psychiatry, v. 14, n. 1, p. 238, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41398-024-02956-2.

BANDEIRA, I. D. et al. Comparing the antisuicidal and antidepressant effects of intravenous ketamine in major depressive episodes with suicidal ideation. Biological Psychiatry, v. 95, n. 10, supl., p. S211, 2024.

BORENTAIN, S. et al. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale factors in treatment-resistant depression at onset of treatment: derivation, replication, and change over time during treatment with esketamine. International Journal of Methods in Psychiatric Research, v. 31, n. 4, e1927, 2022. DOI: https://doi.org/10.1002/mpr.1927.

CHEN, M. H. et al. Effects of melancholic features on positive and negative suicidal ideation in patients with treatment-resistant depression and strong suicidal ideation receiving low-dose ketamine infusion. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, v. 274, n. 4, p. 759-766, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s00406-023-01735-2.

CIGOGNINI, M. A. et al. Intramuscular ketamine vs. escitalopram e aripiprazol no tratamento agudo e de manutenção de pacientes com depressão resistente ao tratamento: um ensaio clínico randomizado duplo-cego. Frontiers in Psychiatry, v. 13, p. 830301, 2022. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.830301.

CLINICALTRIALS.GOV. Low-dose ketamine infusion among adolescents with treatment-resistant depression. ID NCT05045378. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05045378.

CONWAY, C. et al. A prospective, multi-center randomized, controlled, blinded trial of vagus nerve stimulation for difficult to treat depression: the RECOVER trial. Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, v. 16, n. 2, 2023.

CONWAY, C. R. et al. Clinical characteristics and treatment exposure of patients with marked treatment-resistant unipolar major depressive disorder: a RECOVER trial report. Brain Stimulation, v. 17, n. 2, p. 448-459, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.03.016.

COOPER, Matthew D et al. “Strategies to mitigate dissociative and psychotomimetic effects of ketamine in the treatment of major depressive episodes: a narrative review.” The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry vol. 18,6 (2017): 410-423. doi:10.3109/15622975.2016.1139747

CORREIA-MELLO, F. S. et al. Clinical predictors of ketamine response in treatment-resistant depression: a systematic review. Journal of Affective Disorders, v. 296, p. 254-262, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.061.

CORREIA-MELLO, F. S. et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: a randomized, double-blind, non-inferiority study. Journal of Affective Disorders, v. 264, p. 527-534, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.086.

CROWELL, A. L. et al. Long-term outcomes of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. American Journal of Psychiatry, v. 176, n. 11, p. 949-956, 2019. DOI: https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18121427.

DALY, E. J. et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry, v. 76, n. 9, p. 893-903, 2019. DOI: https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189.

DE LA SALLE, S. et al. Electrophysiological correlates and predictors of the antidepressant response to repeated ketamine infusions in treatment-resistant depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, v. 115, p. 110507, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110507.

DWYER, J. Ketamine for pediatric treatment-resistant depression: safety, efficacy, and developmental considerations. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, v. 60, n. 10, supl., p. S271, 2021.

FEENEY, A. 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, v. 49, p. 122-132, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.04.024.

GEORGIOU, P. et al. Associations between hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis hormone levels, major depression features and antidepressant effects of ketamine. Journal of Affective Disorders, v. 373, p. 126-132, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.12.036.

GILBERT, J. R. et al. Magnetoencephalography biomarkers of suicide attempt history and antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression. Journal of Affective Disorders, v. 312, p. 188-197, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.025.

HESS, E. M. et al. Entactogen effects of ketamine: a reverse-translational study. American Journal of Psychiatry, v. 181, n. 9, p. 815-823, 2024. DOI: https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230980.

HIGHLAND, J. N. et al. Sex-dependent metabolism of ketamine and (2R,6R)-hydroxynorketamine in mice and humans. Journal of Psychopharmacology, v. 36, n. 2, p. 170-182, 2022. DOI: https://doi.org/10.1177/02698811211064922.

HOSSEIN, S. et al. Effects of ketamine on individual symptoms and symptom networks of depression in a randomised controlled trial of ketamine for treatment-resistant depression. British Journal of Psychiatry, 2025, ahead of print. DOI: https://doi.org/10.1192/bjp.2024.276.

JOHNSTON, Karissa M et al. “The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature.” Journal of affective disorders vol. 242 (2019): 195-210. doi:10.1016/j.jad.2018.06.045

KIM, J. et al. Esketamine for treatment-resistant depression - first FDA-approved antidepressant in a new class. New England Journal of Medicine, v. 381, n. 1, p. 1-4, 2019. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMp1903305.

KRYST, J. et al. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. Pharmacological Reports, v. 72, n. 3, p. 543-562, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/s43440-020-00097-z.

LIN, W. C. et al. Current suicide risk, but not lifetime history of attempted suicide, predicts treatment response to low-dose ketamine infusion: post hoc analysis of adjunctive ketamine study of Taiwanese patients with treatment-resistant depression. Experimental and Clinical Psychopharmacology, v. 32, n. 1, p. 84-89, 2024. DOI: https://doi.org/10.1037/pha0000658.

LIN, W. C. et al. Effects of low-dose ketamine infusion on the positive and negative domains of hopelessness and suicidal thoughts. Journal of Clinical Psychiatry, v. 85, n. 3, p. 24m15257, 2024. DOI: https://doi.org/10.4088/JCP.24m15257.

LOPES, E. I. T. C. et al. Rapid and long-lasting effects of subcutaneous esketamine on suicidality: an open-label study in patients with treatment-resistant depression. Journal of Psychiatric Research, v. 176, p. 254-258, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.06.020.

LUMDESEN, E. W. et al. Antidepressant-relevant concentrations of the ketamine metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine do not block NMDA receptor function. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 116, n. 11, p. 5160-5169, 2019. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1816071116.

LUNDBERG, J. et al. Association of treatment-resistant depression with patient outcomes and health care resource utilization in a population-wide study. JAMA Psychiatry, v. 80, n. 2, p. 167-175, 2023. DOI: https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3860.

MCINTYRE, R. S. et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: a meta-analysis. Journal of Affective Disorders, v. 276, p. 576-584, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.050.

NAUGHTON, M. et al. A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. Journal of Affective Disorders, v. 156, p. 24-35, 2014. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.014.

NIKKHESLAT, N. et al. Anti-inflammatory effect of ketamine: a double-blind placebo-controlled randomised study. Psychoneuroendocrinology, v. 131, supl., p. 105505, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105505.

NIKKHESLAT, N. et al. Ketamine effect on inflammation: a double-blind placebo-controlled randomised study. Brain, Behavior, and Immunity, v. 98, supl., p. 36-37, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.08.140.

OCHS-ROSS, R. et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression - TRANSFORM-3. American Journal of Geriatric Psychiatry, v. 28, n. 2, p. 121-141, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.008.

ONTIVEROS-SÁNCHEZ DE LA BARQUERA, J. A. et al. Paradoxical depressive response to intranasal esketamine in treatment-resistant depression: a case series. American Journal of Case Reports, v. 25, e945475, 2024. DOI: https://doi.org/10.12659/AJCR.945475.

PAPAKOSTAS, G. I. et al. Comparative effectiveness research trial for antidepressant incomplete and non-responders with treatment resistant depression (ASCERTAIN-TRD) a randomized clinical trial. Molecular Psychiatry, v. 29, n. 8, p. 2287-2295, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41380-024-02468-x.

PHILLIPS, J. L. et al. Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. Neuropsychopharmacology, v. 45, n. 4, p. 606-612, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41386-019-0570-x.

PRADHAN, B. et al. Augmenting rTMS with psilocybin-assisted psychotherapy (PAP) for PTSD: a proof-of-concept study design. Neuromodulation, v. 26, n. 4, p. S83, 2023.

QUINTANILLA, B. et al. Assessment of complement cascade components in patients with major depressive disorder. Brain, Behavior, and Immunity, v. 127, p. 229-237, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2025.03.009.

RUSH, A. J. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. American Journal of Psychiatry, v. 163, n. 11, p. 1905-1917, 2006. DOI: https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905.

RUSH, A. J. et al. Effects of vagus nerve stimulation on daily function and quality of life in markedly treatment-resistant major depression: findings from a one-year, randomized, sham-controlled trial. Brain Stimulation, v. 18, n. 3, p. 690-700, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.12.1187.

SHIVANEKAR, S. et al. Ketamine infusion after suicide attempt: new frontiers in treating acute suicidality in a “real world” medical setting. Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry, v. 63, supl., p. S106-S107, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaclp.2022.03.220.

SINGH, B. et al. Comparative effectiveness of intravenous ketamine and intranasal esketamine in real-world setting among patients with treatment refractory depression. CNS Spectrums, v. 27, n. 2, p. 232, 2022. DOI: https://doi.org/10.1017/S1092852922000293.

SU, T. P. et al. Low-dose ketamine improved brain network integrity among patients with treatment-resistant depression and suicidal ideation. Psychiatry Research, v. 345, p. 116377, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psychres.2025.116377.

SURJAN, J. et al. Efficacy and safety of subcutaneous esketamine in the treatment of suicidality in major depressive disorder and bipolar depression. Clinical Drug Investigation, v. 42, p. 865-873, 2022. DOI: https://doi.org/10.1007/s40261-022-01193-z.

TADLER, S. C. et al. Propofol for treatment resistant depression: a randomized controlled trial. medRxiv, preprint, 2023. DOI: https://doi.org/10.1101/2023.09.12.23294678.

TU, P. C. et al. Thalamocortical functional connectivity and rapid antidepressant and antisuicidal effects of low-dose ketamine infusion among patients with treatment-resistant depression. Molecular Psychiatry, v. 30, n. 1, p. 61-68, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41380-024-02640-3.

VIEIRA, F. et al. Ketamine and esketamine augmentation for suicidal ideation: a randomized, double-blinded clinical trial. General Hospital Psychiatry, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.12.011.

WILKINSON, S. T. et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. American Journal of Psychiatry, v. 175, n. 2, p. 150-158, 2018. DOI: https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040472.

WILKOWSKA, A. et al. Antianhedonic effect of repeated ketamine infusions in patients with treatment resistant depression. Frontiers in Psychiatry, v. 12, 2021. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.704330.

ZENG, Q. B. et al. Efficacy and safety of esketamine versus propofol in electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a randomized, double-blind, controlled, non-inferiority trial. Journal of Affective Disorders, v. 368, p. 320-328, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.09.038.

ZHHDANAVA, M. et al. The prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States. Journal of Clinical Psychiatry, v. 82, n. 2, 2021. DOI: https://doi.org/10.4088/JCP.20m13699.

ZOLGHADRIHA, A. et al. Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized clinical trial. BMC Psychiatry, v. 24, n. 1, p. 341, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s12888-024-05716-0.