



EFICÁCIA DO USO DE SPRAY NASAL DE ESCETAMINA NO TRATAMENTO DE DEPRESSÃO RESISTENTE EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Mariana Prieto Barbosa¹, Maria Luisa Schincke Figueiredo², Larissa Pelissaro Zanluca³, Marília Nogueira Firmino⁴, Lorena Martins Dator⁵, Ana Paula Zordan Torsiano⁶

¹Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR.
marianapriobarbosa@hotmail.com

²Acadêmica do Curso de Medicina, Unilago, São José do Rio Preto - SP.
mariashincke@gmail.com

³Acadêmica do Curso de Medicina, Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE, Joinville - SC.
laripzanluca@hotmail.com

⁴Médica pela FACENE, Mossoró - RN.
marilianogg@gmail.com

⁵Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR
datorlorena@gmail.com

⁶Acadêmica do Curso de Medicina, Unilago, São José do Rio Preto - SP
anapaula.torsiano@hotmail.com

RESUMO

Resposta inadequada ou ausência de resposta a antidepressivos define a depressão resistente a tratamento (DRT). Evidências demonstram que o uso de Escetamina está associado à redução da gravidade dos sintomas depressivos, tendo a administração via nasal como vantagem. Este estudo avaliou a eficácia da Escetamina intranasal no tratamento de depressão resistente (TRD) em adultos. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura baseada no protocolo PRISMA, com busca no Pubmed. Incluíram-se ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2010 e 2025, em inglês, português ou espanhol. Dos 21 estudos encontrados, 11 atenderam aos critérios de elegibilidade. A Escetamina nasal mostrou-se mais segura e tolerável que a Quetiapina XR, com maior adesão e rápida remissão dos sintomas. O spray de 56 mg resultou em melhora sintomática significativa no TRD, com dose de manutenção eficaz para prevenir recaídas ($p = 0,003$). A combinação com antidepressivos orais foi mais eficaz que a monoterapia, inclusive em casos com ansiedade associada. Com NNT (Número Necessário para Tratar) <10 , sugeriu benefícios tanto para o tratamento agudo quanto na manutenção. Quanto aos sintomas afetivos/ anedônicos, ansiedade/ sintomas vegetativos e desesperança da Escala MADRS, o tratamento combinado mostrou melhora significativa. Efeitos adversos foram relatados, no entanto, sobressaem-se os benefícios clínicos e a segurança do medicamento. O uso do spray nasal de Escetamina é eficaz no tratamento de depressão resistente em adultos, favorecendo a adesão dos pacientes e relatando alívio parcial dos sintomas depressivos, bem como redução dos riscos de recaídas e maiores chances de remissão do quadro.

PALAVRAS-CHAVE: Escetamina; Psicofarmacologia; Transtorno Depressivo Resistente a Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A depressão resistente ao tratamento (TRD) definida como uma resposta inadequada ou ausência de resposta a um ou mais antidepressivos em adultos permanece um desafio clínico significativo para os psiquiatras até os dias de hoje, sendo uma condição comum e associada a múltiplas implicações graves para a saúde pública. Estima-se atualmente que pelo menos 30% das pessoas com depressão se enquadram nessa definição (McINTYRE et al., 2023)

Atualmente, medicamentos não monoaminérgicos com propriedade antidepressivos foram desenvolvidos, mas até o momento, apenas a Escetamina foram aprovadas para TRD. Esse medicamento, é o único agente farmacológico com propriedade neuromoduladoras glutamatérgicas aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2019 para potencializar os



efeitos dos inibidores seletivos de serotonina ou inibidores de receptação e norepinefrina (Vasiliiu, 2023)

A Escetamina é uma molécula que atua como antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) com capacidade de bloqueio do glutamato (Weber, Périco & Pinto, 2024). A ativação dos receptores NMDA causa aumento transitório na liberação de glutamato, levando a estimulação dos receptores do ácido propiônico α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol. Além disso, a sinalização por meio de fatores neutrófilos é aumentada e a sinaptogênese é melhorada em regiões do cérebro envolvidas na regulação do humor e do comportamento emocional (Vasiliiu, 2023).

A administração via nasal, tem uma grande vantagem, pois não realiza metabolismo de primeira passagem e absorção gastrointestinal. Além disso, possui biodisponibilidade de 50% e atinge a máxima concentração plasmática em 20 minutos (Carvalho, Pimenta, & Simeoni, 2022).

Portanto, para a utilização da terapia farmacológica com spray intranasal de Escetamina no manejo do Transtorno Depressivo Resistente, torna-se imprescindível a avaliação de seus impactos clínicos e terapêuticos. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da Escetamina intranasal (spray) no tratamento de depressão resistente (TRD) em adultos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura baseada no protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), com busca realizada no Pubmed, utilizando os termos “(Esketamine[MeSH Terms] OR esketamine[tiab]) AND (“Nasal Spray”[tiab] OR “Administration, Intranasal”[MeSH Terms] OR intranasal[tiab]) AND (“Treatment-Resistant Depression”[tiab] OR “Refractory Depression”[tiab] OR “Depressive Disorder, Treatment-Resistant”[MeSH Terms]) AND (Adult[MeSH Terms] OR adult*[tiab]) AND (efficacy[tiab] OR “treatment outcome”[MeSH Terms] OR effectiveness[tiab])”[1]. Os critérios de inclusão foram: ensaios controlados randomizados, publicados entre 2010 e 2025, nos idiomas inglês, português ou espanhol. Foram encontrados 21 estudos, triados por dois revisores independentes, primeiramente com base no título e resumo, 10 não corresponderam aos critérios de elegibilidade, restando 11 selecionados para esta pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Alguns estudos revelaram que o transtorno depressivo maior possui impacto quanto à função olfatória e alterações nasais, por relações que ainda não são totalmente claras. Entretanto, o uso do spray nasal de Escetamina não revelou alterações significativas nesse aspecto.

O spray nasal de Escetamina, foi associado a menor quantidade de eventos adversos em comparação com a administração de Quetiapina XR, demonstrando maior segurança e tolerabilidade para os pacientes. Ainda nesse contexto, o uso de Escetamina resultou em maior probabilidade de remissão do quadro, em menor tempo, em detrimento do uso de Quetiapina, causando maior conforto aos pacientes.

Em relação ao NNT (Número Necessário para Tratar), a Escetamina apresentou resultado < 10 , o que sugere benefícios do uso para tratamento agudo e manutenção, principalmente se associada à antidepressivos. Ademais, a associação de Escetamina e antidepressivos mostrou-se significativamente mais eficaz na remissão do transtorno. Pacientes com ansiedade associada ao transtorno depressivo maior também apresentaram



maiores efeitos positivos na associação da Escetamina junto ao antidepressivo oral, quando em comparação com a monoterapia antidepressiva.

Um estudo de Daly, 2019, avaliou a eficácia do uso do spray nasal no tratamento e na prevenção de recaídas em 705 pacientes, de ambos os sexos e com idade média de 46,3 anos com depressão resistente a outros tratamentos, revelando que 176 alcançaram remissão estável e a taxa de recaída foi de 26,7% no grupo com escetamina versus 45,3% no grupo controle (NNT = 6; $p = 0,003$), enquanto entre os 121 com resposta estável, as taxas foram de 25,8% versus 57,6%, respectivamente (NNT = 4; $p < 0,001$). A escetamina reduziu o risco de recaída em 51% (HR = 0,49) nos remissivos e 70% (HR = 0,30) nos respondedores. Os efeitos adversos mais comuns foram leves e incluíram disgeusia, vertigem e sonolência. Esses achados indicam que a manutenção com escetamina nasal é clinicamente eficaz para prevenir recaídas em pacientes com TRD. Em concordância um estudo de Popova, 2019 com 435 pacientes demonstrou que a escetamina associada a um antidepressivo resultou em redução significativamente maior na pontuação MADRS em comparação ao antidepressivo com placebo (diferença de médias = -4,0; IC 95% = -7,31 a -0,64). Os eventos adversos mais comuns no grupo escetamina foram dissociação, náusea, vertigem, disgeusia e tontura, com maior frequência do que no grupo placebo.

O estudo de Borentain, 2022, confirmou uma estrutura de três fatores na Escala MADRS em pacientes com depressão resistente ao tratamento: sintomas afetivos/anedônicos, ansiedade/sintomas vegetativos e desesperança. E assim, se evidenciou que o tratamento com escetamina nasal, combinado a um antidepressivo oral, mostrou melhora significativa em todos os três fatores já após 24 horas, com efeitos mantidos durante quatro semanas. Em estudo de Fase 3 de Fedgchin, 2018, com 346 pacientes com depressão resistente, avaliou a eficácia do spray dose de 56 mg, evidenciando uma melhora nominalmente significativa ($p = 0,027$). Os efeitos adversos mais comuns foram náusea, dissociação e tontura. Apesar dos resultados, os dados indicam benefícios clínicos e segurança consistentes da escetamina como opção para depressão resistente.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

À luz dos dados apresentados pode-se concluir que o uso de spray nasal de escetamina no tratamento de depressão resistente em adultos demonstra-se altamente eficaz, sobretudo quando associado à antidepressivos orais (inibidores seletivos de recaptção de serotonina ou inibidores de recaptção de serotonina e norepinefrina). Os resultados positivos devem-se, também, pela maior aceitação e adesão ao tratamento por parte dos pacientes, que priorizam os efeitos de alívio parcial dos sintomas depressivos em detrimento dos efeitos colaterais. Além disso, a combinação das duas abordagens de tratamento tem resultados significativos na redução dos riscos de recaídas e maiores chances de remissão do quadro em menor tempo. Portanto, o uso combinado de escetamina e antidepressivos orais demonstra significativa vantagem para os pacientes em tratamento de depressão resistente, associados, ou não, à ansiedade.



REFERÊNCIAS

CARVALHO, A. J.; PIMENTA, S. B. de B.; SIMEONI, A. R. Uso da escetamina intranasal no tratamento da depressão resistente: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 16, e430111638613, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i16.38613>.

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>.

FEDGCHIN, M. et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: TRANSFORM-1. *Biological Psychiatry*, v. 84, n. 9, p. 681–692, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.05.008>.

MCINTYRE, R. S.; ALSUWAIDAN, M.; BAUNE, B. T.; BERK, M.; DEMYTTENAERE, K.; GOLDBERG, J. F.; GORWOOD, P.; HO, R.; KASPER, S.; KENNEDY, S. H.; LY-USON, J.; MANSUR, R. B.; MCALLISTER-WILLIAMS, R. H.; MURROUGH, J. W.; NEMEROFF, C. B.; NIERENBERG, A. A.; ROSENBLAT, J. D.; SANACORA, G.; SCHATZBERG, A. F.; SHELTON, R.; STAHL, S. M.; TRIVEDI, M. H.; VIETA, E.; VINBERG, M.; WILLIAMS, N.; YOUNG, A. H.; MAJ, M. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*, [S. l.], v. 22, n. 3, p. 394–412, out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.21120>.

POPOVA, V. et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, v. 176, n. 6, p. 428–438, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>.

VASILIU, O. Esketamine for treatment-resistant depression: a review of clinical evidence. *Experimental and Therapeutic Medicine*, [S. l.], v. 25, n. 3, p. 111, 25 jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11810>.

WEBER, C. A. T.; PÉRICO, C. A.-M.; PINTO, F. I. Escetamina intranasal no manejo da depressão resistente ao tratamento em paciente com história de negligência emocional na infância. *Debates em Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 14, p. 1–10, 23 abr. 2024. DOI: <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2024.v14.1201>.

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, Art. e1927, dez. 2022. doi: 10.1002/mpr.1927