

CETAMINA NO MANEJO DA DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO: EFICÁCIA, SEGURANÇA E IMPACTO CLÍNICO

Vinhal LS¹, Ferreira AJCD¹, Silva MES¹, Silva SJ¹, Brito JS²

¹Luidi Silva Vinhal, Ana Julia Chagas d'Avilla Ferreira, Maria Eduarda Souza Silva, Sheila Jakeline Silva, Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade Atenas- Passos; ²Josué da Silva Brito, Médico, Especialista em Epidemiologia e Vigilância em Saúde, Docente da Faculdade Atenas- Passos

E-mail: luidisilvavinhal@gmail.com

Introdução: A depressão resistente ao tratamento, caracterizada pela resposta inadequada às terapias tradicionais, constitui um desafio da psiquiatria contemporânea. Neste cenário de alta morbidade, a cetamina surge como opção terapêutica inovadora, promovendo efeito rápido e potencialmente mitigador de ideação suicida. **Objetivos:** Analisar as evidências científicas sobre a eficácia, a rapidez de ação e a segurança da cetamina na depressão refratária. **Métodos:** Realizou-se revisão integrativa, nas bases Medline e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), tendo como base a pergunta “Uso de cetamina, comparado ao tratamento convencional ou placebo, é eficaz na redução dos sintomas depressivos e na indução da remissão em pacientes adultos com transtorno depressivo resistente?”, utilizando os termos “transtorno depressivo resistente”, “transtorno depressivo resistente ao tratamento”, “transtorno depressivo maior”, “cetamina”, “placebo”, “terapia convencional”, “resultado do tratamento”, “indução de remissão”. Foram incluídos estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Excluídos textos indisponíveis na integralidade, artigos in vitro e pesquisas em modelos animais. Ao final, incluíram-se 22 publicações. **Discussão:** A cetamina produz melhora sintomática acelerada e taxas superiores de remissão na depressão refratária quando comparada a placebo e outros tratamentos. Seus benefícios manifestam-se em período de horas a poucos dias, podendo ser sustentados mediante administrações repetidas, embora exista variabilidade individual na resposta. O perfil de tolerabilidade é favorável, com fenômenos dissociativos de curta duração. As evidências apontam para mecanismos neurobiológicos específicos e possibilidade de individualização terapêutica, porém permanecem questões relacionadas à durabilidade dos efeitos e à disponibilidade do tratamento. Adicionalmente, as pesquisas demonstram benefícios na funcionalidade e bem-estar dos pacientes, assim como potencial terapêutico em casos com pensamentos suicidas, destacando sua importância em situações de maior complexidade clínica. **Conclusão:** Apesar da eficácia da cetamina, ainda restam dúvidas sobre a manutenção dos benefícios. Ademais, o acesso a esse tratamento e seu alto custo ainda representam desafios. São necessários estudos de longo prazo para consolidar o perfil de segurança e padronizar os protocolos de terapêuticos.

Palavras-chave: “Depressão Resistente”; “Cetamina”; “Terapia Convencional”; “Resistência”; “Eficácia”.

Referências bibliográficas:

1. 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. *J Psychopharmacol*. 2024 Feb;38(2):162-167.
2. Ohtani Y, Tani H, Nomoto-Takahashi K, Yatomi T, Yonezawa K, Tomiyama S, Nagai N, Kusudo K, Honda S, Moriyama S, Nakajima S, Yamada T, Morisaki H, Iwabuchi Y, Jinzaki M, Yoshimura K, Eiro T, Tsugawa S, Ichijo S, Fujimoto Y, Miyazaki T, Takahashi T, Uchida H. Efficacy and safety of intravenous ketamine treatment in Japanese patients with treatment-resistant depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2024 Dec;78(12):765-775.
3. Su TP, Li CT, Lin WC, Wu HJ, Tsai SJ, Bai YM, Mao WC, Tu PC, Chen LF, Li WC, Chen MH. A Randomized, Double-Blind, Midazolam-Controlled Trial of Low-Dose Ketamine Infusion in Patients With Treatment-Resistant Depression and Prominent Suicidal Ideation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023 May 31;26(5):331-339.
4. Walsh CG, Ripperger M, McCoy TH Jr, Castro V, Hu Y, Kirchner HL, Ruderfer D, Perlis RH. Generalizability of Risk Models for Treatment-Resistant Depression Across Three Health Systems. *medRxiv [Preprint]*. 2025 May 27:2025.05.21.25328089.
5. Chiappini S, d'Andrea G, De Filippis S, Di Nicola M, Andriola I, Bassetti R, Barlati S, Pettorruso M, Sensi S, Clerici M, Dell'Osso B, Vita A, Martinotti G. Esketamine in treatment-resistant depression patients comorbid with substance-use disorder: A viewpoint on its safety and effectiveness in a subsample of patients from the REAL-ESK study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023 Sep;74:15-21.
6. Włodarczyk A, Cubała WJ, Gałuszko-Węgielnik M, Szarmach J. Dissociative symptoms with intravenous ketamine in treatment-resistant depression exploratory observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 23;100(29):e26769.
7. Karkare S, Zhdanova M, Pilon D, Nash AI, Morrison L, Shah A, Lefebvre P, Joshi K. Characteristics of Real-world Commercially Insured Patients With Treatment-resistant Depression Initiated on Esketamine Nasal Spray or Conventional Therapies in the United States. *Clin Ther*. 2022 Nov;44(11):1432-1448.
8. Martin DM, Harvey AJ, Baune B, Berk M, Carter GL, Dong V, Glozier N, Glue P, Hood S, Hadzi-Pavlovic D, Hackett M, Mills N, Sarma S, Somogyi A, Rodgers A, Loo CK. Cognitive outcomes from the randomised, active-controlled Ketamine for Adult Depression Study (KADS). *J Affect Disord*. 2024 May 1;352:163-170.

9. Mkrtchian A, Evans JW, Kraus C, Yuan P, Kadriu B, Nugent AC, Roiser JP, Zarate CA Jr. Ketamine modulates fronto-striatal circuitry in depressed and healthy individuals. *Mol Psychiatry*. 2021 Jul;26(7):3292-3301.
10. Janik A, Qiu X, Lane R, Popova V, Drevets WC, Canuso CM, Macaluso M, Mattingly GW, Shelton RC, Zajecka JM, Fu DJ. Esketamine Monotherapy in Adults With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2025 Sep 1;82(9):877-887.
11. Glue P, Loo C, Fam J, Lane HY, Young AH, Surman P; BEDROC study investigators. Extended-release ketamine tablets for treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med*. 2024 Jul;30(7):2004-2009.
12. Ohnishi T, Wakamatsu A, Kobayashi H. Different symptomatic improvement pattern revealed by factor analysis between placebo response and response to Esketamine in treatment resistant depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Aug;76(8):377-383.
13. Loo C, Glozier N, Barton D, Baune BT, Mills NT, Fitzgerald P, Glue P, Sarma S, Galvez-Ortiz V, Hadzi-Pavlovic D, Alonzo A, Dong V, Martin D, Nikolin S, Mitchell PB, Berk M, Carter G, Hackett M, Leyden J, Hood S, Somogyi AA, Lapidus K, Stratton E, Gainsford K, Garg D, Thornton NLR, Fourier C, Richardson K, Rozakis D, Scaria A, Mihalopoulos C, Chatterton ML, McDonald WM, Boyce P, Holtzheimer PE, Kozel FA, Riva-Posse P, Rodgers A. 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. *Br J Psychiatry*. 2023 Dec;223(6):533-541.
14. Górská N, Cubała WJ, Słupski J, Wiglusz MS, Gałuszko-Węgielnik M, Kawka M, Grzegorzewska A. Magnesium in Ketamine Administration in Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 May 3;14(5):430.
15. Rosso G, d'Andrea G, Barlati S, Di Nicola M, Andriola I, Marcatili M, Martiadis V, Olivola M, Di Mauro S, Di Salvo G, De Fazio P, Clerici M, Dell'Osso BM, Vita A, Di Lorenzo G, Pettorruso M, Martinotti G, Maina G. Esketamine Treatment Trajectory of Patients with Treatment-Resistant Depression in the Mid and Long-Term Run: Data from REAL-ESK Study Group. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2025;23(5):612-619.
16. Kheirkhah M, Duncan WC Jr, Yuan Q, Wang PR, Jamalabadi H, Leistritz L, Walter M, Goldman D, Zarate CA Jr, Hejazi NS. REM density predicts rapid antidepressant response to ketamine in individuals with treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2025 May;50(6):941-946.
17. Liberman J, Pesa J, Rui P, Joshi K, Harding L. Social determinants and distance from certified treatment centers are associated with initiation of esketamine nasal spray among patients with challenging-to-treat major depressive disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 17;102(7):e32895.
18. Gee SH, Wratten C, Cairns R, Santhouse A, Taylor D. Intravenous ketamine for rapid treatment of major depressive disorder in the general medical hospital. *BMJ Case Rep*. 2021 Oct 13;14(10):e239587.

19. Rosenblat JD, Lipsitz O, Di Vincenzo JD, Rodrigues NB, Kratiuk K, Subramaniapillai M, Lee Y, Arekapudi AK, Abrishami A, Chau EH, Szpejda W, Wong L, Mansur RB, McIntyre RS. Real-world effectiveness of repeated ketamine infusions for treatment resistant depression during the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res.* 2021 Sep;303:114086.
20. Jamieson C, Popova V, Daly E, Cooper K, Drevets WC, Rozjabek HM, Singh J. 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 Qual Life Outcomes.* 2023 May 8;21(1):40.
21. Samalin L, Rothärmel M, Mekaoui L, Gaudré-Wattinne E, Codet MA, Bouju S, Sauvaget A. Esketamine nasal spray in patients with treatment-resistant depression: the real-world experience in the French cohort early-access programme. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2022 Nov;26(4):352-362.
22. Olivola M, Mazzoni F, Tarantino B, Guffanti A, Marcatili M, Macellaro M, Girone N, Martiadis V, Raffone F, Prodi T, Brondino N, Martinotti G, Clerici M, Anniverno R, Dell'Osso B. Personalizing esketamine treatment in TRD and TRBD: the role of mentalization, cognitive rigidity, psychache, and suicidality. *Front Psychiatry.* 2026 Jan 22;16:1736114.