

CETAMINA NA DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO E OS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA RESPOSTA TERAPÊUTICA

KETAMINE IN TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION AND THE MECHANISMS INVOLVED IN THERAPEUTIC RESPONSE

Francileia Nogueira Albino², Amanda Ravena Soares Veras¹, Alice Maria Lima Monteles¹, Camila Nogueira Calland¹, Érica Geovanna de Carvalho Soares¹, Fabianne Ribeiro Rocha¹

¹ Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Afya Teresina

² Docente do curso de Medicina Centro Universitário Afya Teresina

E-mail: fabianneribeiro868@gmail.com

Eixo Temático: 01

RESUMO

INTRODUÇÃO: A depressão resistente ao tratamento (DRT) constitui um importante desafio clínico, caracterizado pela persistência dos sintomas depressivos apesar de tratamentos convencionais adequados. Nesse contexto, a cetamina tem se destacado por apresentar efeito antidepressivo rápido e por atuar por mecanismos distintos dos antidepressivos tradicionais. **OBJETIVO:** Analisar as evidências recentes sobre o uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento, com ênfase nos mecanismos envolvidos na resposta terapêutica, nos possíveis preditores de resposta e nas novas perspectivas de utilização clínica. **MÉTODO:** Realizou-se revisão integrativa da literatura, considerando publicações entre 2021 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram incluídos estudos clínicos, observacionais, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que abordassem o uso de cetamina ou esketamina em pacientes com depressão resistente, contemplando resposta terapêutica, preditores de resposta, estratégias de administração e novas abordagens terapêuticas. **RESULTADOS:** Os estudos demonstraram redução dos sintomas depressivos em diferentes contextos de utilização da cetamina, embora tenha sido observada heterogeneidade quanto à magnitude e à duração da resposta. Características sintomatológicas basais, experiências adversas na infância, transtornos de personalidade e dissociação durante o tratamento foram investigadas como possíveis fatores associados à resposta. Novas estratégias terapêuticas, incluindo esquemas alternativos de administração, formulações orais de liberação prolongada e associação com psicoterapia, apresentaram resultados promissores, embora com limitações metodológicas e necessidade de maior investigação. **CONCLUSÃO:** A cetamina representa uma alternativa terapêutica promissora para pacientes com depressão resistente ao tratamento. A identificação de preditores confiáveis de resposta e o desenvolvimento de estratégias capazes de prolongar seus efeitos antidepressivos podem contribuir para a individualização do tratamento e para melhores desfechos clínicos.

Palavras-chave: Cetamina, Depressão Resistente ao Tratamento, Transtorno Depressivo Maior, Resposta Terapêutica, Antidepressivos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Treatment-resistant depression (TRD) represents an important clinical challenge, characterized by persistent depressive symptoms despite adequate conventional treatments. In this context, ketamine has emerged as a promising therapeutic option due to its rapid antidepressant effects and distinct mechanisms of action compared with traditional antidepressants. **OBJECTIVE:** To analyze recent evidence on

the use of ketamine in treatment-resistant depression, with emphasis on mechanisms involved in therapeutic response, potential response predictors, and new clinical perspectives. **METHOD:** An integrative literature review was conducted, considering publications from 2021 to 2026 in Portuguese, English, and Spanish. Clinical studies, observational studies, randomized controlled trials, and systematic reviews addressing the use of ketamine or esketamine in patients with treatment-resistant depression were included, focusing on therapeutic response, response predictors, administration strategies, and emerging therapeutic approaches. **RESULTS:** The studies demonstrated reductions in depressive symptoms across different ketamine treatment settings, although considerable heterogeneity was observed regarding the magnitude and duration of response. Baseline symptom profiles, adverse childhood experiences, personality disorders, and treatment-related dissociation were investigated as potential factors associated with therapeutic response. New therapeutic strategies, including alternative administration schedules, extended-release oral formulations, and combination with psychotherapy, showed promising results, although methodological limitations and the need for further investigation remain. **CONCLUSION:** Ketamine represents a promising therapeutic option for patients with treatment-resistant depression. The identification of reliable response predictors and the development of strategies capable of prolonging its antidepressant effects may contribute to treatment personalization and improved clinical outcomes.

Keywords: Ketamine, Treatment-Resistant Depression, Major Depressive Disorder, Therapeutic Response, Antidepressants.

INTRODUÇÃO

A depressão é um dos principais transtornos psiquiátricos no mundo e está associada a importante comprometimento da qualidade de vida e do funcionamento social e ocupacional. Apesar das opções farmacológicas e psicoterápicas disponíveis, parte dos pacientes não alcança resposta ou remissão após tratamentos adequados. Nesse contexto, a depressão resistente ao tratamento (DRT) constitui importante desafio clínico, sendo geralmente caracterizada pela ausência de resposta significativa após o uso adequado de pelo menos dois antidepressivos¹.

A DRT envolve mecanismos neurobiológicos complexos, incluindo alterações na neurotransmissão glutamatérgica, neuroplasticidade, circuitos corticolímbicos, resposta ao estresse e processos imunológicos^{2,3,4}. A cetamina, antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), destaca-se por apresentar efeito antidepressivo rápido, inclusive em pacientes resistentes aos tratamentos convencionais^{4,5,6}.

Seu efeito antidepressivo envolve, além do bloqueio dos receptores NMDA, a modulação da neurotransmissão glutamatérgica, ativação de receptores AMPA, aumento da sinalização relacionada ao BDNF e ativação de vias associadas à neuroplasticidade, contribuindo para alterações nas conexões sinápticas relacionadas à depressão^{4,7}.

Apesar de sua eficácia, a resposta à cetamina é variável, tornando relevante a identificação de preditores de resposta terapêutica. Estudos têm investigado características clínicas, demográficas e sintomatológicas, porém os resultados permanecem heterogêneos e ainda não permitem estabelecer um perfil preditivo definitivo^{8,9}. Paralelamente, novas formas

de administração e estratégias de manutenção, incluindo formulações de liberação prolongada e associação à psicoterapia, vêm sendo estudadas para ampliar a aplicabilidade e a duração dos efeitos antidepressivos^{10, 11, 12}.

Diante disso, esta revisão busca analisar as evidências recentes sobre o uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento, com ênfase em seus mecanismos neurobiológicos, fatores associados à resposta terapêutica e estratégias destinadas à otimização de seu uso clínico.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de reunir e analisar evidências recentes acerca da utilização da cetamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento, com ênfase nos mecanismos envolvidos na resposta terapêutica, possíveis preditores de resposta e novas perspectivas de utilização clínica.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO e LILACS, incluindo publicações de 2021 a 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram utilizados descritores relacionados à depressão resistente ao tratamento e à cetamina, combinados pelos operadores booleanos AND e OR, incluindo os termos “treatment-resistant depression”, “ketamine”, “esketamine”, “response predictors”, “mechanisms of action” e “treatment response”.

Foram considerados elegíveis artigos originais, estudos clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas que abordassem o uso da cetamina ou de formulações relacionadas no contexto da depressão resistente ao tratamento, contemplando aspectos de eficácia, mecanismos de ação, resposta terapêutica, preditores de resposta ou novas estratégias de administração e manutenção do tratamento. Foram excluídos estudos sem relação direta com o objetivo da revisão, publicações duplicadas, trabalhos exclusivamente em modelos animais sem contribuição direta para a discussão clínica, estudos sem acesso ao texto completo e publicações fora do período estabelecido.

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, inicialmente por meio da análise dos títulos e resumos e, posteriormente, pela avaliação dos textos completos dos artigos potencialmente elegíveis. Em caso de divergência entre os revisores, foi realizada discussão para definição dos estudos a serem incluídos.

Os estudos selecionados foram analisados quanto às características metodológicas, população estudada, intervenção, mecanismos investigados, resposta terapêutica, fatores

associados à resposta e principais conclusões. Posteriormente, os achados foram organizados de forma qualitativa e descritiva, permitindo a síntese das evidências sobre a utilização da cetamina na depressão resistente ao tratamento.

RESULTADOS

Os cinco estudos selecionados apresentaram diferentes desenhos metodológicos e abordagens terapêuticas, incluindo estudos retrospectivos, ensaio clínico randomizado, estudo de fase 2 e revisão sistemática. As pesquisas avaliaram diferentes formas de utilização da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento, permitindo analisar aspectos relacionados à resposta clínica, predição de resposta, esquemas de administração e novas estratégias terapêuticas¹⁻⁵.

Miller et al.¹ avaliaram dados de prática clínica real de 120 pacientes submetidos ao tratamento com cetamina intravenosa ou esketamina intranasal. Os autores observaram melhora dos sintomas depressivos ao longo do tratamento, com diferentes velocidades de redução entre os sintomas avaliados. A análise exploratória de modelos preditivos demonstrou potencial para identificar indivíduos com menor probabilidade de resposta a partir dos sintomas apresentados antes do tratamento, indicando que características sintomatológicas basais podem contribuir para a estratificação dos pacientes¹.

Em estudo retrospectivo e naturalístico envolvendo 48 pacientes, Peters et al.² investigaram possíveis preditores de resposta à cetamina intranasal. Os resultados sugeriram menor resposta entre indivíduos com transtorno de personalidade, enquanto experiências adversas na infância e maior intensidade de dissociação durante o tratamento apresentaram associação com resposta terapêutica. Entretanto, os autores ressaltaram o caráter exploratório dos achados e a necessidade de confirmação em estudos posteriores².

Pattanaseri et al.³ avaliaram, em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado, a administração intravenosa de cetamina durante três dias consecutivos. Embora o tratamento tenha sido considerado tolerável, o estudo não demonstrou superioridade estatisticamente significativa da cetamina em relação ao midazolam nos momentos avaliados. Esse resultado evidencia que a resposta terapêutica pode sofrer influência do esquema de administração e reforça a necessidade de estudos que estabeleçam estratégias de dose e frequência mais consistentes³.

Entre as novas possibilidades terapêuticas, Glue et al.⁴ investigaram uma formulação oral de cetamina de liberação prolongada em estudo multicêntrico de fase 2. Após uma fase inicial de tratamento, os pacientes respondedores foram randomizados para diferentes doses da formulação ou placebo. A dose de 180 mg apresentou redução significativamente maior dos sintomas depressivos em comparação ao placebo e menor proporção de recaídas, além de baixa frequência de dissociação e sedação. Esses resultados sugerem potencial para utilização de formulações de liberação prolongada como estratégia de manutenção do efeito antidepressivo⁴.

Gomes e Novais⁵ analisaram sistematicamente oito estudos envolvendo 421 participantes submetidos à psicoterapia assistida por cetamina. A maioria dos trabalhos demonstrou redução dos sintomas depressivos, com alguns estudos indicando manutenção dos benefícios durante o acompanhamento. Entretanto, houve importante heterogeneidade entre os protocolos, incluindo diferentes vias de administração, doses, modalidades psicoterápicas e períodos de seguimento. A ausência de cegamento na maioria dos estudos e as amostras reduzidas também limitaram a força das evidências disponíveis⁵.

De maneira geral, os estudos apontaram efeito antidepressivo favorável da cetamina em pacientes com depressão resistente, mas também evidenciaram significativa heterogeneidade quanto à magnitude e à duração da resposta. As evidências sugerem que características clínicas podem auxiliar na identificação de potenciais respondedores, enquanto novas estratégias, como formulações de liberação prolongada e associação com psicoterapia, representam perspectivas para ampliar e sustentar os benefícios terapêuticos¹⁻⁵.

CONCLUSÃO

A presente revisão demonstrou que a cetamina representa uma estratégia terapêutica promissora para pacientes com depressão resistente, especialmente diante da necessidade de alternativas aos antidepressivos convencionais. Os estudos evidenciaram redução dos sintomas depressivos em diferentes contextos, embora a magnitude da resposta tenha variado conforme as características dos pacientes e os protocolos utilizados¹⁻⁵.

A identificação de preditores de resposta constitui uma área relevante para a individualização do tratamento. Variáveis relacionadas ao perfil sintomatológico, experiências adversas, transtornos de personalidade e características observadas durante o tratamento

apresentaram associações com a resposta, porém a heterogeneidade metodológica ainda impede a definição de um modelo preditivo consolidado^{1,2}.

Além disso, formulações de cetamina de liberação prolongada e sua associação à psicoterapia apresentam resultados iniciais promissores, podendo contribuir para a manutenção dos efeitos antidepressivos^{4,5}. Entretanto, limitações como amostras reduzidas, ausência de cegamento, diferentes protocolos e períodos de acompanhamento curtos reforçam a necessidade de estudos maiores e mais padronizados³⁻⁵.

Assim, embora a cetamina represente avanço relevante no manejo da depressão resistente, a seleção dos pacientes, definição do esquema terapêutico e identificação de marcadores confiáveis de resposta permanecem desafios importantes. O desenvolvimento de estratégias capazes de prever a resposta e prolongar seus benefícios poderá favorecer uma abordagem mais individualizada e eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller EA, Totonchi Afshar H, Mishra J, McIntyre RS, Ramanathan D. Predicting non-response to ketamine for depression: an exploratory symptom-level analysis of real-world data among military veterans. *Psychiatry Res.* 2024;335:115858. doi:10.1016/j.psychres.2024.115858.
2. Peters EM, Halpape K, Cheveldae I, Jacobson P, Wanson A. Predictors of response to intranasal ketamine in patients hospitalized for treatment-resistant depression. *Personalized Medicine in Psychiatry.* 2024;43-44:100119.
3. Pattanaseri K, Lortrakul J, Jaisin K, Srfuengfung M, Sa-nguanpanich N, Viravan N, et al. A randomized controlled pilot study of daily intravenous ketamine over three days for treatment-resistant depression. *BMC Psychiatry.* 2024;24:512. doi:10.1186/s12888-024-05951-5.
4. Glue P, Loo C, Fam J, Lane HY, Young AH, Surman P, et al. Extended-release ketamine tablets for treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2024;30:2004-2009. doi:10.1038/s41591-024-03063-x.
5. Gomes AM, Novais F. Ketamine-assisted psychotherapy for treatment-resistant depression: a systematic review. *Curr Treat Options Psychiatry.* 2025;12:14. doi:10.1007/s40501-025-00346-z.