REVISTA Saber DIGITAL
ISSN: 1982-8373

Artigo Original
DOI 10.24859/SaberDigital.2026v19n3.2018

Cetamina e Escetamina no tratamento da depressão resistente: uma revisão integrativa

Ketamine and esketamine in the treatment of treatment-resistant depression: an integrative review

Igor Marçal da Silva[1]
Juliana Fernandes Barros Guimarães[1]
Maria Antônia Duque Lima Paiva e Souza[1]
Nelson Lucas Antunes Marques[1]
Rafaela Silva Scali[1]
Thiago da Silva Cambraia[1]
Emílio Conceição de Siqueira[1]

[1] Centro Universitário de Valença – Valença/RJ

Autor correspondente:
Igor Marçal da Silva
E-mail: igormarcal83@gmail.com

Como citar este artigo:

SILVA, I. M.; GUIMARÃES, J. F. B.; SOUZA, M. A. D. L. P.; MARQUES, N. L. A.; SCALI, R. S.; CAMBRAIA, T. S.; SIQUEIRA, E. C.; Cetamina e Escetamina no tratamento da depressão resistente: uma revisão integrativa. **Revista Saber Digital**, v. 19, n.3, e20261911, set./dez., 2026.

Data de Submissão: 21/07/2026
Data de aprovação: 11/11/2026
Data de publicação: 12/11/2026

Esta obra está licenciada com uma licença
http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

RESUMO: Introdução: A depressão resistente ao tratamento (DRT) caracteriza-se pela ausência de resposta satisfatória a pelo menos dois antidepressivos distintos, associando-se a pior prognóstico e maior risco de recaídas e suicídio. Cetamina e escetamina destacam-se como alternativas devido ao rápido efeito antidepressivo. **Objetivo:** Analisar as evidências sobre eficácia, segurança e aplicabilidade clínica da cetamina e da escetamina no tratamento da DRT. **Materiais e Métodos:** Revisão integrativa da literatura, com publicações de janeiro de 2019 a outubro de 2026, em português e inglês, nas bases *PubMed* e *SciELO*. Foram incluídos ensaios clínicos e revisões sistemáticas sobre eficácia e segurança dessas substâncias na DRT. Dos 775 registros identificados, oito estudos atenderam aos critérios de elegibilidade. **Resultados:** Ambas as intervenções demonstraram redução dos sintomas depressivos e rápido início de ação. A cetamina apresentou possível resposta mais rápida, sem diferença estatisticamente significativa nas taxas de resposta e remissão em comparação à escetamina. A escetamina associada a antidepressivos apresentou maior taxa de remissão que a quetiapina. Os eventos adversos mais frequentes incluíram dissociação, náuseas, tontura, sedação e alterações cardiovasculares. Os resultados relativos aos desfechos suicidas foram inconsistentes. **Conclusão:** Cetamina e escetamina apresentam potencial terapêutico na DRT, com efeitos antidepressivos rápidos e segurança favorável em curto prazo. São necessários estudos comparativos e acompanhamento prolongado para esclarecer a eficácia e a segurança em longo prazo.

Palavras chave: Antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato; Glutamato; Ideação suicida; Transtorno depressivo maior; Tratamento farmacológico.

ABSTRACT: Introduction: Treatment-resistant depression (TRD) is characterized by a lack of satisfactory response to at least two different antidepressants and is associated with a poorer prognosis, as well as a higher risk of relapse and suicide. Ketamine and esketamine stand out as alternatives due to their rapid antidepressant effect. **Objective:** To analyze the evidence regarding the efficacy, safety, and clinical applicability of ketamine and esketamine in the treatment of TRD. **Materials and Methods:** An integrative literature review was conducted, covering publications from January 2019 to October 2026 in Portuguese and English, sourced from the PubMed and SciELO databases. The review included clinical trials and systematic reviews concerning the efficacy and safety of these substances in the context of treatment-resistant depression (TRD). Out of 775 identified records, eight studies met the eligibility criteria. **Results:** Both interventions demonstrated a reduction in depressive symptoms and a rapid onset of action. Ketamine showed a potentially faster response, with no statistically significant difference in response and remission rates compared to esketamine. Esketamine, when combined with antidepressants, yielded a higher remission rate than quetiapine. The most frequent adverse events included dissociation, nausea, dizziness, sedation, and cardiovascular changes. Findings regarding suicidal outcomes were inconsistent. **Conclusion:** Ketamine and esketamine show therapeutic potential for in the treatment of TRD, with rapid antidepressant effects and a favorable short-term safety profile. Comparative studies and long-term follow-up are needed to clarify their long-term efficacy and safety.

Keywords: N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists; Glutamate; Suicidal Ideation; Depressive Disorder, Major; Drug Therapy.

INTRODUÇÃO

A depressão resistente ao tratamento (DRT) é geralmente definida pela ausência de resposta clínica a pelo menos dois tratamentos antidepressivos otimizados por períodos apropriados, com adesão adequada, durante o episódio depressivo. Entretanto, não há consenso universal sobre sua definição operacional, e a heterogeneidade dos critérios utilizados nos estudos dificulta a estimativa precisa de sua prevalência. Estima-se que aproximadamente 30% dos pacientes em estudos clínicos apresentam DRT, enquanto na prática clínica, variam de 6% a 55%. Essa condição causa prejuízos funcionais importantes, dificulta a remissão sustentada e torna o tratamento mais complexo, representando um desafio na saúde mental (McIntyre *et al*., 2023; Dias *et al*., 2022).

A cetamina tem sido estudada para o tratamento da DRT devido ao seu rápido efeito antidepressivo, observado nas primeiras horas ou dias, embora a resposta varie entre os indivíduos (Andrade, 2017a; Alnefeesi *et al*., 2022). Entretanto, sua ação rápida não justifica o uso indiscriminado em emergências psiquiátricas, sendo necessário diferenciar a melhora dos sintomas da efetiva prevenção do suicídio, diante das limitações das evidências disponíveis (Abbar *et al*., 2022).

A ação antidepressiva da cetamina está associada ao antagonismo não competitivo dos receptores *N-metil-D-aspartato (NMDA)*, que modulam a neurotransmissão glutamatérgica e influenciam a sinalização intracelular, a plasticidade sináptica e os circuitos neurais relacionados ao humor. Contudo, esses mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos (Kim *et al.*, 2024). Inicialmente desenvolvida como anestésico, a cetamina demonstrou potencial antidepressivo em doses subanestésicas, sobretudo a curto prazo, embora persistam incertezas quanto à duração dos efeitos, à frequência de administração e à segurança a longo prazo (Alnefeesi *et al.*, 2022; Nikolin *et al.*, 2023).

A cetamina racêmica é constituída pelos enantiômeros *R-cetamina* e *S-cetamina*, sendo este denominado escetamina. Apesar das diferenças farmacológicas, não há evidências suficientes para afirmar superioridade clínica da escetamina em eficácia ou segurança (Andrade, 2017b; Mikellides, 2025). Uma revisão sistemática com metanálise não identificou diferenças significativas nas taxas de resposta e remissão entre a cetamina e a escetamina, embora a predominância de estudos observacionais impeça estabelecer equivalência terapêutica

definitiva (Elmosalamy *et al.*, 2025). Além disso, uma metanálise sobre a escetamina demonstrou efeito antidepressivo modesto, sem benefícios significativos sobre a ideação e o comportamento suicida, evidenciando limitações nas pesquisas disponíveis (Fountoulakis, Saitis e Schatzberg, 2025).

No Brasil, a escetamina intranasal (IN), comercializada como *Spravato®*, é aprovada para adultos com DRT e para a rápida redução dos sintomas em casos de ideação ou comportamento suicida agudo, sempre associada a antidepressivo oral e sob supervisão e monitoramento. Entretanto, não há eficácia comprovada na prevenção do suicídio. Já a cetamina intravenosa (IV) é utilizada *off-label* no tratamento da depressão no país. (Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., 2026; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020).

Assim, persistem lacunas na comparação entre cetamina e escetamina quanto à eficácia antidepressiva, duração, manutenção, segurança e desfechos relacionados à ideação suicida. A heterogeneidade dos estudos e a escassez de ensaios clínicos randomizados comparativos limitam conclusões definitivas sobre a superioridade de uma formulação (Elmosalamy *et al.*, 2025). Portanto, este estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa, as evidências sobre o uso dessas formulações no tratamento da DRT, considerando mecanismos de ação, eficácia clínica, segurança, limitações e perspectivas terapêuticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, que objetiva reunir, analisar e sintetizar as evidências disponíveis acerca do uso da cetamina e da escetamina no tratamento da DRT, definida como: refratariedade a pelo menos dois tratamentos otimizados por períodos apropriados, com adesão adequada, durante o episódio depressivo atual.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados *PubMed* e *SciELO*, contemplando artigos publicados entre janeiro de 2019 e 31 de outubro de 2026, nos idiomas português e inglês. A busca foi elaborada com base em descritores controlados dos vocabulários Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), incluindo *ketamine*, *esketamine*, *treatment-resistant depression*, cetamina, escetamina e depressão resistente ao tratamento. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos **AND** e **OR**, seguindo as especificidades de cada base de dados.

No *PubMed*, foram utilizados os descritores (*ketamine or esketamine*) **AND** (*treatment-resistant depression*), com filtros compreendendo o período de janeiro de 2019 a 31 de outubro de 2026. Na *SciELO*, foram utilizados os descritores (*cetamina ou escetamina*) e (*depressão resistente ao tratamento*) considerando o mesmo período e os idiomas definidos para a revisão, sem aplicação de filtros adicionais. A busca inicial com os descritores e filtro temporal supracitados identificou 774 registros no *PubMed* e 1 registro na *SciELO*, totalizando 775 publicações.

Após a aplicação dos filtros: ensaio clínico, ensaio clínico controlado, ensaio clínico randomizado e controlado, revisão sistemática e metanálise, textos completos e gratuitos, disponibilizados na plataforma *PubMed*, foram identificados 114 artigos. Já na *SciELO* um único artigo disponível se enquadrava no escopo da pesquisa. Como resultado, foram selecionados 115 artigos para avaliação dos títulos e resumos, para subsequente leitura na íntegra, e excluídas 660 publicações na *PubMed*.

Posteriormente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos textos selecionados, com avaliação dos critérios de elegibilidade determinados pelos pesquisadores, sendo eles: ensaios clínicos, revisões sistemáticas com ou sem metanálise que abordassem a eficácia, a segurança, os mecanismos de ação ou a aplicabilidade clínica da cetamina ou da escetamina em pacientes com DRT.

Após essa etapa, foram excluídos artigos duplicados, publicados em idiomas não estabelecidos, estudos com animais, relatos de caso, editoriais, publicações sem relação direta com o objetivo da revisão, estudos sobre populações específicas e transtornos sem relação com a DRT. Foram mantidos aqueles que abordavam manifestações clínicas como ideação suicida, depressão e transtorno bipolar, quando diretamente relacionadas à DRT. Ao final, 31 artigos foram selecionados para avaliação posterior, enquanto 84 publicações foram excluídas.

Em seguida, os textos completos foram examinados, considerando características metodológicas, populações estudadas, intervenções avaliadas, grupos comparadores e desfechos clínicos. Posteriormente, foram organizados em dois grupos: ensaios clínicos e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise.

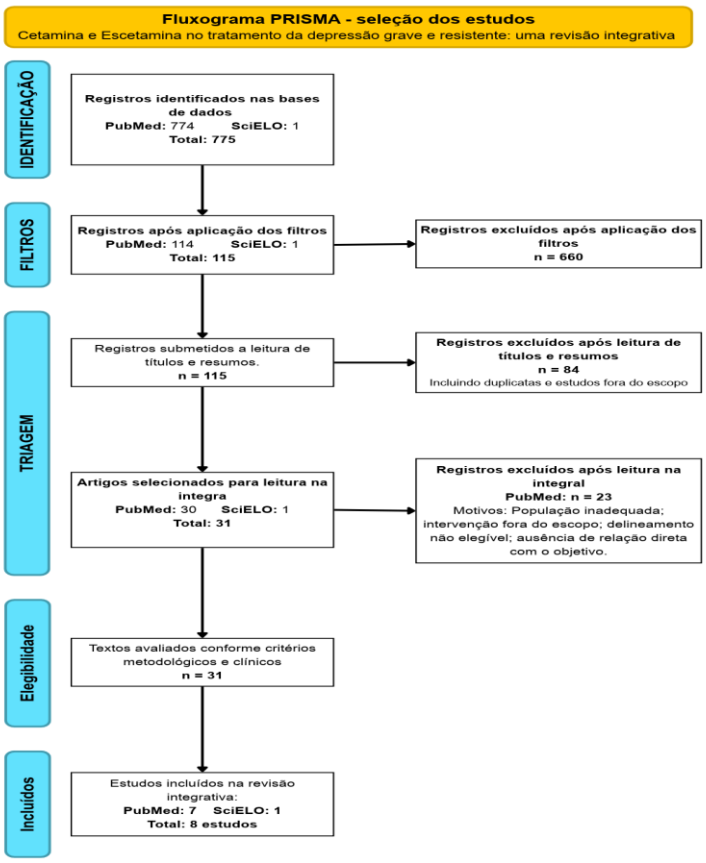
A seleção dos ensaios clínicos considerou o delineamento metodológico, a presença de randomização e cegamento, o uso de placebo ou de outro medicamento como comparador e as

características dos participantes, especialmente o diagnóstico de DRT e a semelhança entre os grupos quanto a aspectos clínicos e demográficos.

Quanto às revisões sistemáticas, foram incluídas as com metodologia explícita, ensaios clínicos randomizados e controlados, sendo analisadas separadamente dos estudos primários, considerando seus métodos, intervenções, desfechos e conclusões. Foram excluídas aquelas com sobreposição integral com os ensaios clínicos já selecionados, evitando duplicidade de informações.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e a leitura completa dos artigos, foram selecionadas 8 publicações para a revisão integrativa: 7 da *PubMed* e 1 da *SciELO*. Outras 23 publicações da *PubMed* foram excluídas por não atenderem aos critérios estabelecidos, seja por inadequação da população, intervenção fora do escopo, delineamento não elegível ou falta de relação direta com o objetivo da revisão. O fluxo de seleção dos estudos está exposto na Figura 1.

Figura 1 – Fluxo de seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pelos autores, adaptado do PRISMA (2020).

Ademais, a pesquisa apresenta como limitações: a utilização de apenas duas bases de dados, associada à exigência de acesso gratuito e disponibilidade do texto completo, podendo ter restringido a identificação de outras publicações relevantes; ausência de avaliação padronizada da qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos.

Os estudos foram analisados quanto à eficácia, segurança, efeitos adversos e impacto sobre a ideação suicida. Os dados foram organizados de forma descritiva e comparativa, considerando as características dos participantes, os métodos utilizados, as intervenções e os principais resultados.

A síntese dos resultados buscou identificar convergências, divergências e lacunas nas evidências disponíveis, considerando as diferenças entre os delineamentos dos estudos, as intervenções e os períodos de acompanhamento. A interpretação dos achados ponderou a heterogeneidade metodológica e a ausência de avaliação formal do risco de viés por instrumento padronizado, reconhecendo tais aspectos como limitações da revisão.

RESULTADOS

Foram utilizados oito (8) artigos que se enquadravam em todos os critérios de inclusão, descritos na metodologia, organizados de acordo com o ano de publicação na Tabela 1. De modo geral, os trabalhos analisados evidenciaram diferenças entre as duas abordagens quanto à velocidade de resposta, necessidade de manutenção, perfil de segurança e impacto sobre a ideação suicida.

Tabela 1 - Artigos utilizados na confecção dos resultados:

Autor (Ano)	Delineamento	Intervenção	Resultado	Amostra
Fountoulakis *et al.* (2025)	Revisão sistemática e metanálise.	Eficácia e segurança da escetamina IN no tratamento da depressão, incluindo depressão resistente e sintomas suicidas.	A escetamina apresentou efeito antidepressivo modesto e sem redução significativa da suicidabilidade entre os participantes.	87 artigos incluídos para análise e discussão. Acompanhamento: diferentes períodos de avaliação, com destaque para as semanas 2 a 4.
Elmosalamy *et al.* (2025)	Revisão sistemática e metanálise.	Comparação entre cetamina IV e	Não foram observadas diferenças significativas entre	8 estudos, com 978 participantes; 7 estudos

		escetamina IV ou IN.	cetamina e escetamina nas taxas de resposta e remissão, sugerindo eficácia aguda comparável, embora com evidências limitadas pelo predomínio de estudos observacionais.	observacionais foram incluídos na metanálise e um ensaio clínico foi analisado qualitativamente. Acompanhamento: variável conforme os estudos incluídos; avaliação principalmente de resposta e remissão agudas.
Reif *et al*. (2023)	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto, com avaliadores cegos.	Escetamina IN associada a antidepressivo oral, comparada à quetiapina de liberação prolongada associada a antidepressivo oral	A escetamina apresentou maior proporção de remissão na oitava semana (27,1% x 17,6%) e maior proporção de pacientes sem recaída até a semana 32 entre aqueles que haviam alcançado remissão na semana 8.	676 pacientes com DRT. Acompanhamento: 32 semanas.
Nikolin *et al.* (2023)	Revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.	Efeitos da cetamina racêmica e da escetamina no tratamento da depressão, considerando diferentes doses e esquemas de administração.	Ambas as formulações apresentaram efeitos antidepressivos após dose única. Contudo, nos tratamentos repetidos e no acompanhamento pós-tratamento, a significância estatística foi mantida apenas para a cetamina racêmica, não sendo observada para a escetamina.	49 ensaios clínicos randomizados, totalizando 3.299 participantes. Acompanhamento: avaliação após dose única, durante tratamentos repetidos e após o término do tratamento.
Dias *et al*. (2022)	Revisão sistemática.	Estudos clínicos sobre a eficácia da cetamina em comparação com tratamentos convencionais.	Os estudos apontaram melhor resposta à cetamina, principalmente quanto à melhora do humor, em comparação com tratamentos convencionais para DRT.	6 ensaios clínicos controlados e randomizados, todos com participantes diagnosticados com DRT. Acompanhamento: variável conforme os ensaios incluídos.

Abbar *et al.* (2022)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Duas infusões intravenosas de cetamina (0,5 mg/kg), com intervalo de 24 horas, ou placebo, associadas ao tratamento habitual.	A remissão completa da ideação suicida no terceiro dia foi maior no grupo cetamina (63,0%) do que no placebo (31,6%). Entretanto, a diferença não foi significativa no subgrupo com transtorno depressivo.	156 adultos hospitalizados com ideação suicida; grupos com transtorno bipolar, depressivo ou outros diagnósticos. Acompanhamento: até 6 semanas.
Alnefeesi *et al.* (2022)	Revisão sistemática e metanálise de estudos de efetividade em condições reais (*real-world*).	Efetividade clínica da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento.	A taxa média de resposta foi de 45% e a de remissão, 30%. Os resultados indicaram efetividade da cetamina em contextos clínicos reais, embora com variação considerável entre os pacientes.	79 estudos, totalizando 2.665 pacientes nas sínteses; análises adicionais incluíram 37 estudos e 2.050 pacientes. Acompanhamento: variável entre os estudos (inclui dados de médio e longo prazo).
Popova *et al.* (2019)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por comparador ativo.	Escetamina IN (56 ou 84 mg, duas vezes por semana), associada a novo antidepressivo oral, em comparação com placebo IN associado ao antidepressivo.	A associação da escetamina ao antidepressivo oral proporcionou maior redução dos sintomas depressivos em relação ao controle, tendo como principais eventos adversos dissociação, náusea, vertigem e tontura.	227 adultos com DRT. Acompanhamento: 4 semanas.

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos estudos incluídos na revisão (2026).

Eficácia a curto e médio prazo

Em uma revisão sistemática e metanálise, que reuniu oito estudos e 978 participantes, foram observados resultados favoráveis ao uso da cetamina IV e da escetamina IN no tratamento da DRT. A análise de sete estudos observacionais, envolvendo 915 pacientes, apontou uma tendência de maior resposta (OR = 1,26; IC 95%: 0,92–1,71; p = 0,15) e remissão (OR = 1,31; IC 95%: 0,93–1,86; p = 0,12) com a cetamina, embora sem significância estatística. Entretanto, a cetamina demonstrou vantagem na rapidez do efeito antidepressivo. Em um dos estudos, foram necessárias medianas de duas administrações para atingir resposta e remissão,

enquanto a escetamina exigiu quatro e sete sessões, respectivamente. Essa diferença pode estar relacionada à maior biodisponibilidade da via intravenosa, embora outros fatores também possam influenciar os resultados. Assim, apesar do início de ação rápido, ainda não há comprovação de superioridade antidepressiva aguda da cetamina em relação à escetamina (Elmosalamy *et al.*, 2025).

Além disso, estudo comparativo demonstrou que a escetamina IN associada a um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) ou de serotonina e noradrenalina (IRSN) foi superior à quetiapina de liberação prolongada associada aos mesmos antidepressivos, apresentando maiores taxas de remissão após oito semanas (Reif *et al.*, 2023). Uma metanálise recente também demonstrou que a escetamina apresenta eficácia antidepressiva leve a moderada como adjuvante, semelhante às estratégias com antipsicóticos atípicos, sem benefício consistente na redução do comportamento suicida (Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025).

Em relação à cetamina IV, os estudos demonstraram resposta antidepressiva rápida tanto como monoterapia quanto como adjuvante aos esquemas farmacológicos instituídos. Entretanto, observou-se necessidade de administrações repetidas para manutenção dos efeitos (Nikolin *et al.*, 2023).

A cetamina demonstrou eficácia em diferentes estudos, principalmente na dose de 0,5 mg/kg, enquanto doses menores apresentaram resultados menos consistentes. O início da resposta variou, sendo observado após a primeira infusão em alguns estudos e somente após aplicações adicionais em outros. Quanto à frequência, foram encontrados resultados favoráveis com duas ou três infusões semanais, embora um estudo tenha identificado manutenção do efeito com apenas uma aplicação por semana. Assim, ainda não há consenso sobre o esquema ideal de administração (Dias et al., 2022).

Em estudo clínico controlado por placebo, a cetamina promoveu remissão da ideação suicida em 43,8% dos pacientes após duas horas e em 63,0% após três dias, demonstrando superioridade em relação ao placebo (Abbar *et al.*, 2022). Evidências provenientes de revisão sistemática e metanálise também indicaram benefício em pacientes mais resistentes ao tratamento, com manutenção da resposta em parte dos indivíduos acompanhados em médio e longo prazo (Alnefeesi *et al.*, 2022).

Segurança e monitoramento

Os estudos demonstraram que a escetamina apresenta perfil de segurança favorável quando administrada sob supervisão médica. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram dissociação, náusea, vertigem, disgeusia e tontura, logo após a administração e resolvendo-se, majoritariamente, em até 90 minutos. Também foram registrados episódios de sedação e elevação temporária da pressão arterial (Popova *et al.*, 2019).

Além disso, outros estudos identificaram efeitos adversos associados à cetamina e à escetamina, principalmente alterações cardiovasculares e sintomas dissociativos. Em um dos estudos, a ocorrência de hipertensão foi de 45% com cetamina e 9,2% com escetamina, enquanto os eventos dissociativos atingiram 57,5% e 34% dos pacientes, respectivamente. Apesar disso, os efeitos adversos foram, em geral, leves a moderados e transitórios, ressaltando a importância da monitorização clínica durante o tratamento. A eficácia a longo prazo ainda é incerta, devido ao acompanhamento limitado e à predominância de estudos observacionais, que dificultam avaliar a manutenção dos efeitos antidepressivos e a prevenção de recaídas, fazendo-se necessários ensaios clínicos randomizados, com protocolos padronizados e acompanhamento prolongado, para esclarecer as diferenças de eficácia e segurança (Elmosalamy et al. 2025).

A utilização da cetamina no tratamento de transtornos depressivos tem sido associada à ocorrência de reações adversas, exigindo a avaliação de sua segurança na administração e acompanhamento terapêutico. No ensaio clínico realizado por Abbar *et al.* (2022), 23,3% dos pacientes tratados com cetamina apresentaram pelo menos um efeito adverso, em comparação com 8,4% no grupo placebo. As manifestações mais frequentes foram sedação (11,0%), despersonalização (9,6%) e náuseas (6,8%), classificadas como leves e transitórias. Ressalta-se que doses mais elevadas exigem atenção às possíveis adversidades, incluindo sintomas psicomiméticos, alterações da pressão arterial, funções hepática e vesical, e possíveis prejuízos cognitivos (Nikolin *et al.*, 2023).

Ademais, o uso prolongado da cetamina na DRT pode estar associado a efeitos cognitivos negativos. Um ensaio clínico de seis meses identificou comprometimento da memória em pacientes submetidos a administrações prolongadas e doses elevadas. Entretanto, a avaliação dos efeitos adversos foi limitada em parte dos estudos analisados, reforçando a

necessidade de novas investigações sobre a segurança cognitiva do tratamento a longo prazo (Dias *et al.*, 2022).

Ideação e comportamento suicida

Um estudo sugeriu que a cetamina pode promover remissão mais rápida da ideação suicida grave, especialmente em pacientes com transtorno bipolar, mas sem diferença significativa em relação ao placebo após seis semanas. Os autores também apontaram a influência de outros transtornos psiquiátricos e da dor psicológica no sucesso terapêutico. Ressalta-se que o manejo da crise suicida exige uma abordagem multidisciplinar, com acompanhamento psicológico, social e familiar, além do tratamento medicamentoso (Abbar *et al.*, 2022).

Embora a escetamina tenha acelerado a melhora dos sintomas depressivos em pacientes com risco iminente de suicídio, não demonstrou superioridade ao placebo na redução da ideação suicida (Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025).

DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que a cetamina e a escetamina são medicamentos promissores no manejo da DRT, principalmente devido ao seu rápido efeito sobre os sintomas depressivos.

Todavia, ainda existem poucos estudos que comparem diretamente a eficácia desses medicamentos, o que dificulta estabelecer, com segurança, a superioridade de um fármaco em relação ao outro. Além disso, vale ressaltar que as vias de administração também são diferentes, o que impacta diretamente suas características farmacocinéticas - diferenças de biodisponibilidade, absorção e exposição sistêmica dificultam a comparação direta entre as duas intervenções.

De modo geral, os estudos de Abbar *et al.* (2022), Elmosalamy *et al.* (2025) e Fountoulakis, Saitis e Schatzberg (2025) convergem ao apontar a segurança de ambas as formulações em curto prazo. Os principais efeitos adversos relatados, como dissociação, sedação, náuseas e alterações cardiovasculares, foram classificados como leves e de curta duração, estando relacionados à dose administrada. Especificamente em relação aos efeitos cardiovasculares, segundo Elmosalamy *et al.* (2025), a cetamina apresenta maior impacto sobre

a pressão arterial e a frequência cardíaca do que a escetamina. Entretanto, esta necessita de maior investigação, principalmente em relação ao tratamento de pacientes com comorbidades cardiovasculares.

No que se refere aos efeitos em longo prazo, apenas o estudo de Dias *et al.* (2022) apresentou um acompanhamento mais prolongado dos pacientes tratados com cetamina, constatando alterações cognitivas associadas à utilização de doses elevadas e por períodos prolongados, evidenciando a necessidade de pesquisas que avaliem a segurança e os efeitos adversos do uso continuado.

Somado a isso, por ser uma alternativa terapêutica para a DRT, os estudos analisaram a cetamina e a escetamina associadas a antidepressivos orais. Contudo, não esclareceram possíveis interações medicamentosas, a necessidade de eventuais ajustes de dose ou a influência dessas associações na ocorrência e na intensidade dos efeitos adversos apresentados.

CONCLUSÃO

A revisão identificou benefícios da cetamina IV e da escetamina IN no tratamento da DRT, principalmente pelo rápido efeito e segurança em curto prazo, quando utilizadas sob supervisão profissional. Entretanto, ainda não há evidências suficientes para determinar a superioridade de uma sobre a outra.

Apesar dos resultados promissores, a literatura apresenta limitações, como diferenças nos métodos, doses, vias de administração e critérios de avaliação. Além disso, o curto período de acompanhamento dificulta avaliar a duração dos efeitos antidepressivos, as recaídas e a segurança a longo prazo.

Diante desse cenário, são necessários estudos mais rigorosos, especialmente ensaios clínicos que comparem diretamente as medicações. Também são importantes pesquisas com acompanhamento prolongado e diferentes perfis de pacientes, para avaliar a manutenção da remissão, as recaídas, a qualidade de vida, os efeitos adversos tardios e o impacto no comportamento suicida.

Conclui-se, portanto, que a cetamina e a escetamina apresentam potencial terapêutico relevante para pacientes com DRT, constituindo alternativas promissoras diante das limitações dos tratamentos convencionais. Contudo, sua utilização deve considerar a avaliação

individualizada, o monitoramento clínico e as incertezas quanto aos efeitos em longo prazo. O avanço das pesquisas nessa área será imprescindível para estabelecer, mais precisamente, a efetividade e o papel dessas intervenções no manejo da DRT.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Declaramos que não há conflitos.

SUPORTE FINANCEIRO

O projeto de pesquisa foi realizado por recurso próprio.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Igor Marçal da Silva: conceitualização, revisão de literatura, levantamento dos dados, redação inicial e final do artigo, formatação nas normas da revista, submissão e autor para correspondência. **Juliana Fernandes Barros Guimarães:** conceitualização, revisão de literatura, levantamento dos dados, redação inicial e final. **Thiago da Silva Cambraia:** conceitualização, revisão de literatura, levantamento dos dados, redação inicial e final. **Maria Antônia Duque Lima Paiva e Souza:** conceitualização, revisão de literatura, levantamento dos dados, redação inicial. **Rafaela Silva Scali:** revisão de literatura, redação final. **Nelson Lucas Antunes Marques:** metodologia da pesquisa. **Emílio Conceição de Siqueira:** conceitualização.

REFERÊNCIAS

ABBAR, M. *et al*. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double-blind, randomised placebo-controlled trial. **BMJ**, London, v. 376, e067194, 2022. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067194.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Spravato® (cloridrato de escetamina): novo registro**. Brasília, DF: Anvisa, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/spravato-r-cloridrato-de-escetamina-novo-registo. Acesso em: 30 out. 2026.

ALNEFEESI, Y. *et al.* Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 151, p. 693-709, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.04.037

ANDRADE, C. Ketamine for depression, 1: clinical summary of issues related to efficacy, adverse effects, and mechanism of action. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, v. 78, n. 4, p. e415-e419, 2017. DOI: https://doi.org/10.4088/JCP.17f11567

ANDRADE, C. Ketamine for depression, 3: does chirality matter? **The Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, v. 78, n. 6, p. e674-e677, 2017. DOI: https://doi.org/10.4088/JCP.17f11681

DIAS, I. K. S.; SILVA, J. K. K.; JÚNIOR, S. R. G.; SANTOS, T. H. N.; FARIA, S. T. R. Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 71, n. 3, p. 189-198, 2022. DOI: https://doi.org/10.1590/0047-2085000000371.

ELMOSALAMY, A. *et al.* Intravenous ketamine versus esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 15, art. 20451253251394127, 2025. DOI: https://doi.org/10.1177/20451253251394127.

FOUNTOULAKIS, K. N.; SAITIS, A.; SCHATZBERG, A. F. Esketamine treatment for depression in adults: a PRISMA systematic review and meta-analysis. **American Journal of Psychiatry**, Washington, v. 182, n. 3, p. 259-275, 2025. DOI: https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240515

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA. **Spravato® (cloridrato de escetamina): informações técnicas aos profissionais de saúde**. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., 2026. Bula profissional aprovada pela Anvisa em 5 mar. 2026. Disponível em: https://assets.jnjlabels.com/innovativemedicine/latam/brasil/spravato-pub-vp.pdf. Acesso em: 30 out. 2026.

KIM, J. W. *et al.* Ketamine: mechanisms and relevance to treatment of depression. **Annual Review of Medicine**, Palo Alto, v. 75, p. 129-143, 2024. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev-med-051322-120608

MCINTYRE, R. S. *et al.* Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. **World Psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 394–412, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/wps.21120.

MIKELLIDES, G. Ketamine and esketamine in psychiatry: a comparative review emphasizing neuroplasticity and clinical applications. **Psychoactives**, Basel, v. 4, n. 3, art. 20, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/psychoactives4030020.

NIKOLIN, S. *et al.* Ketamine for the treatment of major depression: a systematic review and meta-analysis. **EClinicalMedicine**, London, v. 62, art. 102127, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102127

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**, Washington, v. 176, n. 6, p. 428-438, 2019. DOI: https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172

REIF, A. *et al.* Esketamine nasal spray versus quetiapine for treatment-resistant depression. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 389, n. 14, p. 1298-1309, 2023. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304145.