



Cetamina e escetamina no tratamento da depressão maior resistente

Ketamine and Esketamine in the Treatment of Treatment-Resistant Major Depressive Disorder



<https://doi.org/10.5281/zenodo.21542201>

Gabriel Marcato Villas Bôas

Medicina

Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil

e-mail: gmyb97@gmail.com

- **Tipo de Estudo:** Revisão de Literatura
- **Recebido:** 10/06/2026
- **Aceito:** 30/06/2026
- **Publicado:** 24/07/2026



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), and a [LOCKSS](https://www.lockss.org/) system.

RESUMO

A depressão maior resistente ao tratamento constitui um importante desafio para a psiquiatria contemporânea, uma vez que parcela significativa dos pacientes não apresenta resposta satisfatória aos antidepressivos convencionais, permanecendo com sintomas persistentes, prejuízo funcional e elevado risco de suicídio. Nesse contexto, a cetamina e a escetamina emergiram como alternativas terapêuticas inovadoras devido ao seu rápido início de ação e ao mecanismo de ação baseado na modulação glutamatérgica. O presente estudo teve como objetivo revisar as principais evidências científicas relacionadas à eficácia, segurança, mecanismos de ação e aplicabilidade clínica da cetamina e da escetamina no tratamento da depressão maior resistente. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada conforme as recomendações do PRISMA 2020, com buscas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Inicialmente, foram identificados 61 estudos, dos quais 13 atenderam aos critérios de inclusão e compuseram a análise qualitativa. Os estudos analisados demonstraram que a cetamina e a escetamina promovem rápida redução dos sintomas depressivos e da ideação suicida, além de proporcionarem melhora da funcionalidade e da qualidade de vida. Observou-se ainda que a cetamina racêmica apresentou, em alguns estudos, maiores taxas de resposta e remissão quando comparada à escetamina,



embora ambas tenham demonstrado eficácia e perfil de segurança satisfatórios quando administradas em ambiente especializado. Conclui-se que a cetamina e a escetamina representam importantes avanços terapêuticos para pacientes com depressão maior resistente, sendo capazes de oferecer resposta antidepressiva rápida e benefícios clínicos significativos. Entretanto, estudos com maior tempo de seguimento são necessários para esclarecer aspectos relacionados à segurança em longo prazo, manutenção da resposta terapêutica e padronização dos protocolos de tratamento.

Palavras-chave: Depressão maior resistente; Cetamina; Escetamina; Transtorno depressivo maior; Antidepressivos; Psiquiatria.

ABSTRACT

Treatment-resistant major depressive disorder represents a significant challenge in contemporary psychiatry, as a substantial proportion of patients fail to respond adequately to conventional antidepressants, remaining with persistent symptoms, functional impairment, and an increased risk of suicide. In this context, ketamine and esketamine have emerged as innovative therapeutic alternatives due to their rapid onset of action and glutamatergic mechanism of action. The present study aimed to review the main scientific evidence regarding the efficacy, safety, mechanisms of action, and clinical applicability of ketamine and esketamine in the treatment of treatment-resistant major depressive disorder. This study consists of a systematic literature review conducted according to the PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, and Virtual Health Library (VHL) databases. A total of 61 studies were initially identified, of which 13 met the eligibility criteria and were included in the qualitative analysis. The analyzed studies demonstrated that ketamine and esketamine rapidly reduce depressive symptoms and suicidal ideation while improving functional outcomes and quality of life. In addition, racemic ketamine showed higher response and remission rates than esketamine in some studies, although both therapies demonstrated satisfactory efficacy and safety when administered in specialized clinical settings. It is concluded that ketamine and esketamine represent important therapeutic advances for patients with treatment-resistant major depressive disorder by providing rapid antidepressant effects and significant clinical benefits. However, studies with longer follow-up periods are still needed to clarify long-term safety, maintenance of therapeutic response, and the standardization of treatment protocols.

Keywords: Treatment-resistant depression; Ketamine; Esketamine; Major depressive disorder; Antidepressants; Psychiatry.



1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) representa uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, afetando milhões de pessoas e exercendo impacto significativo sobre a qualidade de vida, a funcionalidade e a mortalidade. Caracterizado por humor deprimido persistente, perda de interesse ou prazer nas atividades habituais, alterações cognitivas e sintomas somáticos, o TDM constitui um importante problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência, recorrência e associação com aumento do risco de suicídio. Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, uma parcela considerável dos pacientes não apresenta resposta satisfatória aos tratamentos convencionais.

A depressão maior resistente ao tratamento (DMRT) é geralmente definida como a ausência de resposta clínica adequada após, pelo menos, duas tentativas terapêuticas com antidepressivos de diferentes classes, administrados em doses e duração apropriadas. Estima-se que aproximadamente 20% a 30% dos indivíduos com TDM evoluam para essa condição, apresentando sintomas persistentes, maior comprometimento funcional, frequentes hospitalizações e custos elevados para os sistemas de saúde. Além disso, esses pacientes apresentam maior risco de comportamento suicida, tornando necessária a busca por estratégias terapêuticas mais eficazes e de ação rápida.

Historicamente, o tratamento farmacológico da depressão concentrou-se na modulação dos sistemas monoaminérgicos, especialmente serotonina, noradrenalina e dopamina. Embora esses medicamentos tenham demonstrado eficácia em grande parte dos casos, seu início de ação geralmente ocorre apenas após duas a seis semanas de tratamento, período que pode ser crítico para pacientes com sintomas graves ou ideação suicida. Essa limitação impulsionou o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas direcionadas a mecanismos neurobiológicos distintos daqueles tradicionalmente explorados.

Nesse contexto, a cetamina emergiu como uma das mais importantes inovações no tratamento da depressão resistente. Inicialmente utilizada como agente anestésico dissociativo, a cetamina demonstrou produzir efeitos antidepressivos rápidos, frequentemente observados poucas horas após sua administração. Seu mecanismo de ação está relacionado principalmente ao antagonismo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), promovendo aumento da neurotransmissão glutamatérgica, ativação de vias de neuroplasticidade e estimulação da sinaptogênese. Esses efeitos representam uma



mudança paradigmática no entendimento da fisiopatologia da depressão e abriram novas perspectivas para o tratamento de pacientes refratários.

A escetamina, enantiômero S da cetamina, foi posteriormente desenvolvida visando potencializar os efeitos terapêuticos e oferecer uma formulação de administração intranasal. Sua aprovação por agências regulatórias para pacientes com depressão resistente ao tratamento representou um marco na psiquiatria moderna, especialmente por proporcionar redução rápida dos sintomas depressivos e da ideação suicida quando utilizada em associação aos antidepressivos convencionais. Entretanto, seu uso requer monitorização clínica devido aos possíveis efeitos adversos, como sintomas dissociativos, aumento transitório da pressão arterial e potencial risco de abuso.

Apesar dos resultados promissores observados em ensaios clínicos e estudos de vida real, ainda existem controvérsias relacionadas à duração do efeito antidepressivo, aos protocolos ideais de administração, à frequência das doses, à segurança em longo prazo e à seleção dos pacientes que mais se beneficiam dessas terapias. Além disso, aspectos relacionados ao custo, acessibilidade e incorporação dessas tecnologias aos sistemas públicos de saúde continuam sendo objeto de discussão na literatura científica.

Diante desse cenário, torna-se relevante reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis acerca da eficácia e da segurança da cetamina e da escetamina no tratamento da depressão maior resistente. Assim, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura científica recente sobre essas terapias, destacando seus mecanismos de ação, benefícios clínicos, perfil de segurança, limitações e perspectivas futuras, contribuindo para uma melhor compreensão de seu papel no manejo da depressão resistente ao tratamento.

2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, elaborada conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020). A pesquisa foi realizada entre os meses de junho e julho de 2026 nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

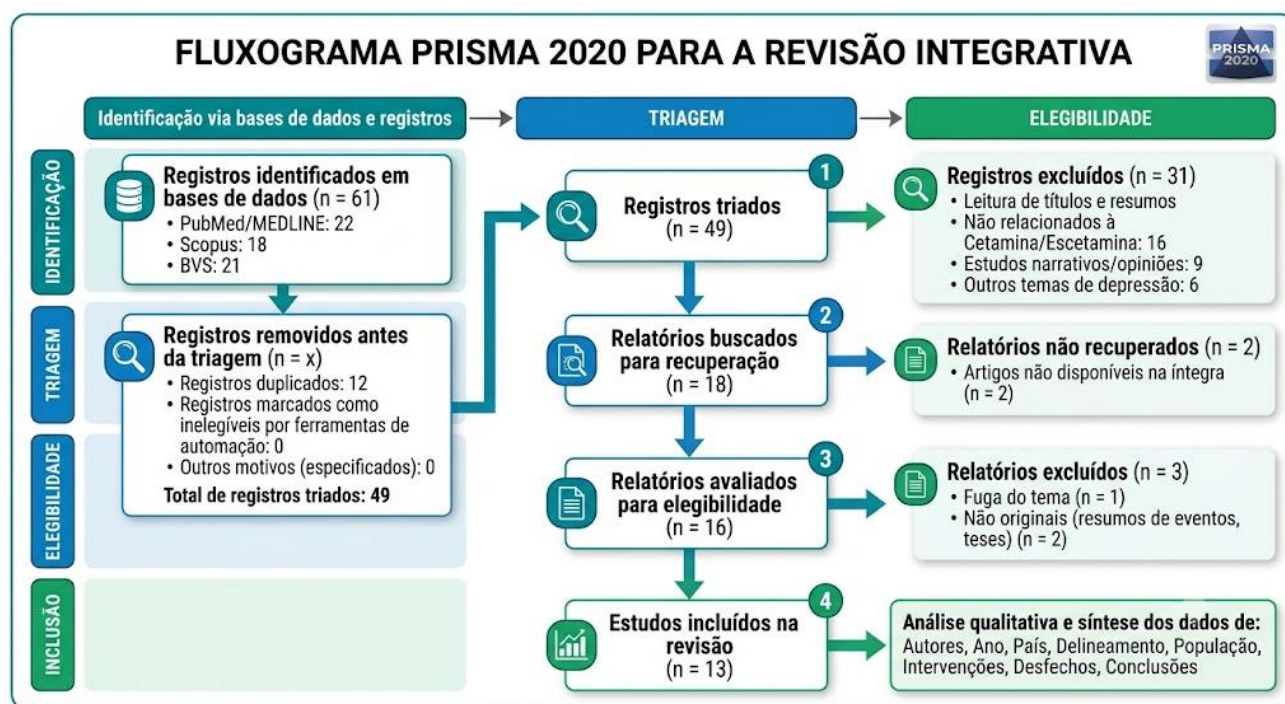
A estratégia de busca foi construída a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e dos Medical Subject Headings (MeSH), utilizando os termos "Ketamine", "Esketamine", "Major Depressive Disorder", "Treatment-Resistant Depression" e "Antidepressant Agents", combinados

pelos operadores booleanos AND e OR para ampliar a sensibilidade e a especificidade da busca. Foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos originais publicados entre janeiro de 2020 e junho de 2026; estudos disponíveis na íntegra; escritos nos idiomas inglês, português ou espanhol; e pesquisas que abordassem a eficácia, segurança, mecanismos de ação ou aplicação clínica da cetamina e/ou escetamina no tratamento do transtorno depressivo maior.

Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, revisões narrativas, relatos de caso, dissertações, teses, resumos de eventos científicos, estudos duplicados e publicações que não respondiam ao objetivo proposto. A seleção dos estudos ocorreu em quatro etapas, conforme o fluxograma PRISMA: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. Inicialmente foram identificados 61 artigos nas bases de dados consultadas.

Após a remoção dos registros duplicados, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos para avaliação da pertinência temática. Em seguida, os artigos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura na íntegra, sendo aplicados os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Ao final do processo de seleção, 13 estudos foram considerados elegíveis e incluídos na revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do Processo de Seleção dos Estudos Conforme Recomendações PRISMA 2020.





A extração dos dados foi realizada de forma padronizada, contemplando informações referentes aos autores, ano de publicação, país de origem, delineamento metodológico, população estudada, intervenções realizadas, principais desfechos clínicos e conclusões dos estudos. Posteriormente, os dados foram organizados em tabelas e submetidos à análise descritiva e qualitativa, permitindo a síntese das evidências acerca da eficácia, segurança e aplicabilidade da cetamina e da escetamina no tratamento da depressão maior.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 13 estudos incluídos nesta revisão demonstram de forma consistente que a cetamina e a escetamina representam uma das maiores inovações terapêuticas no manejo da depressão maior resistente ao tratamento (DMRT), principalmente pela rapidez do efeito antidepressivo e pela capacidade de reduzir sintomas graves em pacientes que não respondem aos antidepressivos convencionais (Tabela 1). Entretanto, apesar do consenso quanto à eficácia clínica, ainda existem divergências relacionadas à duração do efeito terapêutico, aos protocolos ideais de manutenção, à seleção dos pacientes mais responsivos e à segurança do tratamento prolongado.

A rápida ação antidepressiva foi um dos achados mais consistentes entre os estudos analisados. Lacerda (2020) destacou que a cetamina apresenta início de ação em poucas horas, podendo alcançar taxas de resposta de até 85% em pacientes com depressão resistente, além de promover importante redução da ideação suicida. Esses resultados foram posteriormente corroborados por Sanacora et al. (2025), que reforçaram que o antagonismo dos receptores NMDA modificou o paradigma terapêutico da depressão ao proporcionar melhora clínica em horas ou poucos dias, diferentemente dos antidepressivos monoaminérgicos tradicionais, cujo efeito geralmente ocorre após semanas de tratamento.

Os ensaios clínicos randomizados também confirmaram essa superioridade em relação ao placebo. O estudo multicêntrico conduzido por Janik et al. (2025), envolvendo 378 pacientes, demonstrou que tanto a dose de 56 mg quanto a de 84 mg de escetamina intranasal produziram redução significativa dos escores da Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) já nas primeiras 24 horas após a administração, mantendo superioridade estatística ao placebo após quatro semanas de tratamento ($p < 0,001$). Esses achados reforçam a indicação da escetamina como alternativa para pacientes que apresentam intolerância ou ausência de resposta aos antidepressivos orais.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre o uso da cetamina e da escetamina no tratamento da depressão maior resistente.

Estudo	Delineamento	Objetivo	Principais resultados	Conclusão
Schüle <i>et al.</i> (2026)	Revisão narrativa	Revisar os efeitos farmacológicos da cetamina e da escetamina e discutir a psicoterapia assistida por cetamina (KAP).	A escetamina, aprovada inicialmente como terapia adjuvante e posteriormente como monoterapia para depressão resistente, demonstrou rápida ação antidepressiva. Os efeitos dissociativos são frequentes nas aplicações iniciais, porém não apresentaram associação consistente com melhor resposta clínica. Os autores destacam importantes limitações metodológicas, principalmente o "functional unblinding", que dificulta a interpretação dos estudos envolvendo cetamina e psicoterapia.	A cetamina e a escetamina representam avanços importantes no tratamento da depressão resistente, porém ainda existem limitações metodológicas que impedem conclusões definitivas sobre a eficácia adicional da psicoterapia assistida por cetamina.
Lacerda (2020)	Revisão narrativa	Apresentar as evidências disponíveis sobre cetamina e escetamina na depressão resistente.	A cetamina apresenta início de ação em poucas horas, taxas de resposta de até 85% e redução significativa da ideação suicida. A escetamina demonstrou eficácia em estudos fase III que fundamentaram sua aprovação pelo FDA e EMA. O mecanismo envolve modulação glutamatérgica, aumento do BDNF, ativação da via mTOR e restauração da neuroplasticidade. Permanecem dúvidas sobre segurança em longo prazo, recaídas e potencial de dependência.	Cetamina e escetamina constituem importante avanço terapêutico para pacientes refratários aos antidepressivos convencionais, embora o uso deva ocorrer sob rigorosa monitorização clínica.
Medeiros <i>et al.</i> (2024)	Revisão narrativa	Avaliar preditores clínicos e biomarcadores de resposta à cetamina e escetamina.	A resposta terapêutica apresenta grande variabilidade individual. História familiar de alcoolismo, trauma infantil e aumento da atividade gama no EEG mostraram potencial como preditores de resposta. O aumento do BDNF apresentou	A medicina personalizada pode otimizar o tratamento com cetamina e escetamina, porém ainda são necessários biomarcadores clínicos e biológicos mais robustos para orientar a prática clínica.

			associação discreta com melhora clínica. A intensidade dos sintomas dissociativos não foi preditora da eficácia antidepressiva.	
Cheng <i>et al.</i> (2025)	Revisão sistemática	Avaliar os efeitos da cetamina e da escetamina sobre qualidade de vida em pacientes com TDM e depressão resistente.	Foram incluídos cinco estudos que demonstraram melhora significativa dos indicadores de qualidade de vida (WHOQOL-BREF, AQoL-8D e EQ-5D), com significância estatística ($p < 0,001$). Entretanto, observou-se risco moderado de viés e heterogeneidade entre os instrumentos utilizados.	As evidências sugerem melhora consistente da qualidade de vida após tratamento com cetamina e escetamina, embora estudos mais homogêneos sejam necessários.
Sanacora <i>et al.</i> (2025)	Capítulo de revisão	Revisar mecanismos de ação e evidências clínicas da cetamina e da escetamina na depressão resistente.	A cetamina promove melhora clínica em horas ou poucos dias, diferentemente dos antidepressivos tradicionais. A escetamina tornou-se o primeiro antidepressivo com mecanismo glutamatérgico aprovado especificamente para depressão resistente. Os estudos demonstram eficácia e perfil de segurança satisfatório.	Cetamina e escetamina modificaram o paradigma terapêutico da depressão resistente ao introduzirem um mecanismo de ação distinto dos antidepressivos monoaminérgicos.
Nikolin <i>et al.</i> (2023)	Revisão sistemática e metanálise (49 ECR; 3.299 pacientes)	Comparar eficácia da cetamina racêmica e da escetamina.	Ambas reduziram significativamente os sintomas depressivos. Entretanto, a cetamina racêmica apresentou maiores tamanhos de efeito, maiores taxas de resposta e remissão e manutenção mais prolongada dos benefícios. Doses mais elevadas foram mais eficazes que doses baixas. A taxa de abandono foi semelhante entre grupos.	A cetamina racêmica apresentou desempenho numericamente superior ao da escetamina, mantendo eficácia tanto na fase aguda quanto durante o seguimento.
McIntyre <i>et al.</i> (Consenso Internacional)	Revisão de consenso	Sintetizar evidências sobre eficácia, segurança e implementação clínica da cetamina e escetamina.	Os autores reconhecem ambas como os primeiros antidepressivos de ação rápida não monoaminérgicos. Apesar da eficácia consistente, destacam dúvidas quanto ao posicionamento nas diretrizes, infraestrutura	A implementação clínica deve ocorrer em centros capacitados, com protocolos rigorosos de monitorização e seleção criteriosa dos pacientes.

			necessária, monitorização e segurança em longo prazo.	
Janik <i>et al.</i> (2025)	Ensaio clínico randomizado fase IV (378 pacientes)	Avaliar escetamina intranasal como monoterapia na depressão resistente.	Houve redução significativa dos escores MADRS já nas primeiras 24 horas e melhora adicional após quatro semanas. Ambas as doses (56 mg e 84 mg) foram superiores ao placebo ($p < 0,001$). Os eventos adversos mais comuns foram náusea, dissociação, tontura e cefaleia.	A escetamina intranasal como monoterapia mostrou-se eficaz e segura, ampliando as opções terapêuticas para pacientes intolerantes ou refratários aos antidepressivos orais.
Ji <i>et al.</i> (2026)	Revisão sistemática	Avaliar os efeitos da cetamina e escetamina sobre funcionalidade.	Apenas estudos com escetamina preencheram os critérios de inclusão. Observou-se melhora significativa na Escala de Incapacidade de Sheehan, aumento da produtividade laboral e redução do presenteísmo e da limitação das atividades diárias.	Além da melhora dos sintomas depressivos, a escetamina promove recuperação funcional relevante, especialmente relacionada ao desempenho ocupacional.
Kawczak <i>et al.</i> (2024)	Revisão narrativa	Comparar cetamina, escetamina e arquetamina.	A escetamina apresentou maior potência anestésica e analgésica, além de aprovação clínica para depressão resistente. A arquetamina mostrou potencial antidepressivo e anti-inflamatório, porém ainda depende de estudos clínicos robustos para aprovação.	Enquanto a escetamina já ocupa espaço consolidado na prática clínica, a arquetamina representa uma perspectiva promissora para futuras terapias antidepressivas.
Anand <i>et al.</i> (2023)	Ensaio clínico randomizado (403 pacientes)	Comparar cetamina intravenosa versus eletroconvulsoterapia (ECT).	A cetamina foi não inferior à ECT, apresentando taxa de resposta de 55,4% versus 41,2% da ECT. Houve melhora semelhante da qualidade de vida. A ECT apresentou maior comprometimento de memória, enquanto a cetamina esteve associada principalmente à dissociação transitória.	A cetamina constitui alternativa eficaz à ECT em pacientes com depressão resistente sem sintomas psicóticos, apresentando menor impacto cognitivo.
Cheng <i>et al.</i> (2025)	Revisão sistemática	Avaliar qualidade de vida após tratamento com cetamina e escetamina.	Os cinco estudos analisados mostraram melhora significativa da qualidade de vida, embora com heterogeneidade metodológica e risco moderado de viés.	Os resultados reforçam o impacto positivo dessas terapias não apenas na redução dos sintomas, mas também na recuperação da qualidade de vida.

Fountoulakis <i>et al.</i> (2026)	Revisão sistemática (PRISMA)	Avaliar cetamina e escetamina na depressão resistente em crianças e adolescentes.	Foram incluídos 29 estudos, porém apenas dois ensaios clínicos randomizados. A cetamina apresentou efeito antidepressivo por até duas semanas. A escetamina melhorou humor e ideação suicida durante o tratamento, mas o benefício sobre suicidabilidade não foi sustentado. Não foram observados prejuízos cognitivos.	As evidências em população pediátrica ainda são insuficientes para recomendar o uso rotineiro da cetamina ou escetamina, sendo necessários ensaios clínicos de maior qualidade.
--------------------------------------	------------------------------------	--	---	---

A rápida ação antidepressiva foi um dos achados mais consistentes entre os estudos analisados. Lacerda (2020) destacou que a cetamina apresenta início de ação em poucas horas, podendo alcançar taxas de resposta de até 85% em pacientes com depressão resistente, além de promover importante redução da ideação suicida. Esses resultados foram posteriormente corroborados por Sanacora *et al.* (2025), que reforçaram que o antagonismo dos receptores NMDA modificou o paradigma terapêutico da depressão ao proporcionar melhora clínica em horas ou poucos dias, diferentemente dos antidepressivos monoaminérgicos tradicionais, cujo efeito geralmente ocorre após semanas de tratamento.

Os ensaios clínicos randomizados também confirmaram essa superioridade em relação ao placebo. O estudo multicêntrico conduzido por Janik *et al.* (2025), envolvendo 378 pacientes, demonstrou que tanto a dose de 56 mg quanto a de 84 mg de escetamina intranasal produziram redução significativa dos escores da Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) já nas primeiras 24 horas após a administração, mantendo superioridade estatística ao placebo após quatro semanas de tratamento ($p < 0,001$). Esses achados reforçam a indicação da escetamina como alternativa para pacientes que apresentam intolerância ou ausência de resposta aos antidepressivos orais.

Embora ambos os fármacos tenham demonstrado eficácia, alguns estudos sugerem vantagem da cetamina racêmica em determinados desfechos. A revisão sistemática com metanálise realizada por Nikolin *et al.* (2023), que incluiu 49 ensaios clínicos randomizados e 3.299 participantes, observou que a cetamina racêmica apresentou maiores tamanhos de efeito na redução da gravidade da depressão, maiores taxas de resposta e remissão e manutenção mais prolongada do benefício clínico quando comparada à escetamina. Além disso, doses mais elevadas demonstraram melhor desempenho



terapêutico do que doses reduzidas, enquanto as taxas de abandono permaneceram semelhantes entre os grupos tratados e controles.

Os mecanismos biológicos responsáveis por essa resposta rápida também foram amplamente discutidos. Lacerda (2020), Sanacora et al. (2025) e Kawczak et al. (2024) concordam que o principal mecanismo envolve o bloqueio dos receptores NMDA, levando ao aumento da neurotransmissão glutamatérgica, ativação da via mTOR, aumento da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e restauração da neuroplasticidade em regiões como córtex pré-frontal e hipocampo. Esses mecanismos diferenciam cetamina e escetamina dos antidepressivos convencionais, justificando seu efeito antidepressivo de início rápido.

Apesar dos resultados favoráveis, a resposta clínica não ocorre de maneira uniforme entre os pacientes. Medeiros et al. (2024) demonstraram que fatores clínicos e biológicos podem influenciar significativamente a resposta terapêutica. História familiar de transtorno por uso de álcool, trauma infantil e aumento da atividade gama no eletroencefalograma foram identificados como possíveis preditores de melhor resposta, enquanto o aumento do BDNF apresentou associação modesta com melhora clínica. Em contrapartida, os sintomas dissociativos observados durante a administração não se correlacionaram com maior eficácia antidepressiva, sugerindo que esses efeitos adversos não devem ser utilizados como marcador de resposta terapêutica.

Os benefícios observados ultrapassam a simples redução dos sintomas depressivos. Cheng et al. (2025), em revisão sistemática sobre qualidade de vida, demonstraram melhora significativa em diferentes instrumentos de avaliação, incluindo WHOQOL-BREF, AQoL-8D e EQ-5D. Da mesma forma, Ji et al. (2026) verificaram melhora expressiva da funcionalidade global, redução da incapacidade avaliada pela Sheehan Disability Scale e aumento da produtividade ocupacional em pacientes tratados com escetamina. Esses achados reforçam que a recuperação funcional deve ser considerada um dos principais objetivos terapêuticos, uma vez que muitos pacientes permanecem funcionalmente comprometidos mesmo após a remissão parcial dos sintomas depressivos.

Outro aspecto importante refere-se à comparação entre cetamina e eletroconvulsoterapia (ECT), tradicionalmente considerada o tratamento mais eficaz para depressão resistente. O ensaio clínico ELEKT-D, conduzido por Anand et al. (2023), demonstrou que a cetamina intravenosa foi não inferior à ECT em pacientes com depressão resistente sem sintomas psicóticos, apresentando inclusive maior taxa de resposta clínica (55,4% versus 41,2%). Além disso, embora ambas as intervenções



tenham promovido melhora semelhante da qualidade de vida, a ECT esteve associada a maior comprometimento transitório da memória, enquanto a cetamina apresentou principalmente episódios dissociativos passageiros. Esses resultados sugerem que a cetamina pode representar alternativa viável em pacientes nos quais os efeitos cognitivos da ECT constituam preocupação clínica.

Embora a eficácia esteja bem estabelecida, a segurança continua sendo tema recorrente na literatura. Os estudos analisados demonstram que náuseas, tontura, cefaleia, aumento transitório da pressão arterial e sintomas dissociativos constituem os eventos adversos mais frequentes, geralmente de intensidade leve a moderada e resolução espontânea. Entretanto, Lacerda (2020), Schüle et al. (2026) e McIntyre et al. destacam que ainda existem incertezas relacionadas ao uso prolongado, risco potencial de abuso, desenvolvimento de dependência e manutenção da resposta antidepressiva após sucessivos ciclos terapêuticos. Dessa forma, permanece recomendada a administração em ambientes especializados, com monitorização clínica adequada.

Outro ponto frequentemente destacado refere-se às limitações metodológicas dos estudos disponíveis. Schüle et al. (2026) chamaram atenção para o fenômeno do *functional unblinding*, decorrente dos efeitos dissociativos característicos da cetamina, permitindo que pesquisadores e participantes frequentemente identifiquem o grupo de tratamento, o que pode superestimar os efeitos observados. Além disso, Cheng et al. (2025) identificaram risco moderado de viés em estudos sobre qualidade de vida, enquanto Nikolin et al. (2023) observaram elevada heterogeneidade entre protocolos, doses, vias de administração e duração dos tratamentos, dificultando comparações diretas entre os estudos.

A utilização em populações especiais permanece pouco esclarecida. A revisão sistemática de Fountoulakis et al. (2026) identificou apenas dois ensaios clínicos randomizados envolvendo crianças e adolescentes, concluindo que, apesar dos resultados iniciais promissores quanto à melhora do humor e da cognição, ainda não existem evidências suficientes para recomendar o uso rotineiro de cetamina ou escetamina nessa população. Os autores ressaltam a necessidade de estudos adicionais, principalmente devido às possíveis repercussões dessas substâncias sobre o neurodesenvolvimento.

De maneira geral, as evidências disponíveis demonstram que cetamina e escetamina constituem alternativas altamente eficazes para pacientes com depressão maior resistente, oferecendo início rápido de ação, melhora significativa dos sintomas depressivos, redução da ideação suicida, recuperação funcional e aumento da qualidade de vida. Entretanto, permanecem desafios importantes



relacionados à padronização dos protocolos terapêuticos, definição da duração ideal do tratamento, identificação de biomarcadores preditores de resposta e avaliação da segurança em longo prazo. Assim, estudos multicêntricos com seguimento prolongado e metodologias padronizadas serão fundamentais para consolidar definitivamente o papel dessas terapias no tratamento da depressão resistente.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática demonstrou que a cetamina e a escetamina representam importantes avanços terapêuticos no tratamento da depressão maior resistente, especialmente devido ao seu rápido início de ação e à eficácia observada em pacientes que não apresentam resposta satisfatória aos antidepressivos convencionais. Os estudos analisados evidenciaram melhora significativa dos sintomas depressivos, redução da ideação suicida, recuperação funcional e melhora da qualidade de vida, consolidando esses fármacos como alternativas promissoras para uma população com opções terapêuticas historicamente limitadas.

Embora ambas as substâncias apresentem eficácia comprovada, as evidências sugerem que a cetamina racêmica pode apresentar maior magnitude e duração do efeito antidepressivo em comparação com a escetamina em alguns desfechos clínicos. Entretanto, a escetamina intranasal possui a vantagem de contar com aprovação regulatória para uso clínico, protocolos padronizados de administração e maior facilidade de implementação em serviços especializados.

Apesar dos resultados favoráveis, permanecem importantes lacunas científicas relacionadas à segurança do tratamento em longo prazo, ao risco potencial de dependência, à manutenção dos benefícios clínicos após sucessivas aplicações e à definição dos protocolos ideais de dose e duração do tratamento. Além disso, a elevada heterogeneidade metodológica entre os estudos disponíveis dificulta comparações diretas e limita a elaboração de recomendações universais.

Outro aspecto relevante identificado nesta revisão foi a necessidade de estratégias de medicina personalizada. A identificação de biomarcadores clínicos, neurofisiológicos e moleculares capazes de prever a resposta terapêutica poderá otimizar a seleção dos pacientes com maior probabilidade de benefício, aumentando a efetividade do tratamento e reduzindo custos e exposições desnecessárias.



REFERÊNCIAS

1. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR).**
2. **The ICD-11 Classification of Mental and Behavioural Disorders.**
3. World Health Organization. **Depression.** Geneva: WHO; 2023.
4. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. **Am J Psychiatry.** 2006;163(11):1905-1917.
5. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. **Biol Psychiatry.** 2000;47(4):351-354.
6. Lacerda ALT. Esketamine/ketamine for treatment-resistant depression. **Braz J Psychiatry.** 2020;42(6):581-582. doi:10.1590/1516-4446-2020-0996.
7. Schüle C, Sobieraj A, Rogg H. Ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: pharmacological effects and augmented psychotherapy. **Fortschr Neurol Psychiatr.** 2026;94(5):193-207.
8. Sanacora G, Nikayin S, Charney DS, Murrough JW. Ketamine and esketamine for treatment-resistant depression. In: **Therapies for Treatment-Resistant Depression: Neuropharmacology and Neurostimulation.** Elsevier; 2025. p.103-121.
9. Kawczak P, Feszak I, Bączek T. Ketamine, Esketamine, and Arketamine: Their Mechanisms of Action and Applications in the Treatment of Depression and Alleviation of Depressive Symptoms. **Biomedicines.** 2024;12(10):2283.
10. Medeiros GC, Demo I, Goes FS, et al. Personalized use of ketamine and esketamine for treatment-resistant depression. **Transl Psychiatry.** 2024;14:481.
11. Lacerda ALT. Esketamine/ketamine for treatment-resistant depression. **Braz J Psychiatry.** 2020;42(6):581-582.
12. Schüle C, Sobieraj A, Rogg H. **Fortschr Neurol Psychiatr.** 2026;94(5):193-207.
13. Medeiros GC, Demo I, Goes FS, et al. **Transl Psychiatry.** 2024;14:481.
14. Cheng MCH, Dri CE, Ballum H, et al. The effects of ketamine and esketamine on measures of quality of life in major depressive disorder and treatment-resistant depression: a systematic review. **J Affect Disord.** 2025;382:438-442.
15. Sanacora G, Nikayin S, Charney DS, Murrough JW. **Therapies for Treatment-Resistant Depression.** Elsevier; 2025.
16. Nikolin S, Rodgers A, Schwaab A, et al. Ketamine for the treatment of major depression: a systematic review and meta-analysis. **eClinicalMedicine.** 2023;62.
17. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: international expert opinion on efficacy, safety, tolerability, and implementation. **Am J Psychiatry.** 2021;178(5):383-399.
18. Janik A, Qiu X, Lane R, et al. Esketamine monotherapy in adults with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. **JAMA Psychiatry.** 2025;82(9).
19. Ji IS, Cheng MCH, Teopiz KM, et al. The effects of ketamine and esketamine on functional outcomes in major depressive disorder and treatment-resistant depression: a systematic review. **J Psychiatr Res.** 2026;192:280-288.



20. Kawczak P, Feszak I, Bączek T. Ketamine, Esketamine, and Arketamine: Their Mechanisms of Action and Applications in the Treatment of Depression and Alleviation of Depressive Symptoms. **Biomedicines**. 2024;12(10):2283.
21. Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, et al. Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression. **N Engl J Med**. 2023;388(25):2315-2325.
22. Fountoulakis KN, Tatsiopoulou P, Saitis A, et al. Ketamine/esketamine treatment for resistant depression in children and adolescents: a PRISMA systematic review. **Eur Child Adolesc Psychiatry**. 2026;35(2):385-395.