

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA
CETAMINA E DA
ESCETAMINA NO
TRATAMENTO DA
DEPRESSÃO RESISTENTE:
UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

**EFFICACY AND SAFETY OF KETAMINE AND ESKETAMINE IN THE
TREATMENT OF RESISTANT DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW**

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 05/06/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/780603239](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/780603239)

Alline Nayara Carrera Oliveira¹

João Victor Carrera Oliveira²

Thaís Arianny Alencar de Freitas³

Flavio Valadares Pereira Borges⁴

Isabella Alves Grassi⁵

Vera Miliede Trivellato Grassi⁶

Liliane Trivellato Grassi⁷

RESUMO

A depressão resistente ao tratamento representa um desafio clínico relevante por sua associação com cronicidade, incapacidade funcional, risco suicida e maior utilização de serviços de saúde. Este artigo teve como objetivo analisar a eficácia e a segurança da cetamina e da escetamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento por meio de revisão sistemática de estudos publicados entre 2020 e 2026. Foram consideradas publicações indexadas nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, ScienceDirect, JAMA Network, NEJM, Frontiers, Springer, Oxford Academic e Google Scholar, com foco em ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais e artigos brasileiros. Os resultados indicam que cetamina e escetamina apresentam efeito antidepressivo rápido, especialmente em curto prazo, com eventos adversos geralmente transitórios quando administradas sob supervisão. As principais limitações envolvem heterogeneidade metodológica, custo, acesso, duração da resposta e segurança de longo prazo. Conclui-se que ambas são alternativas promissoras para depressão resistente ao tratamento, desde que utilizadas com indicação criteriosa, monitoramento e protocolos assistenciais estruturados.

Palavras-chave: depressão resistente ao tratamento; cetamina; escetamina; eficácia; segurança.

ABSTRACT

Treatment-resistant depression is a major clinical challenge because it is associated with chronicity, functional disability, suicidal risk, and increased use of health services. This article aimed to analyze the efficacy and safety of ketamine and esketamine for treatment-resistant depression through a systematic review of studies published between 2020 and 2026. Publications indexed in PubMed/MEDLINE, SciELO, ScienceDirect, JAMA Network, NEJM,

Frontiers, Springer, Oxford Academic, and Google Scholar were considered, focusing on clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, observational studies, and Brazilian articles. Findings indicate that ketamine and esketamine provide rapid antidepressant effects, particularly in the short term, with adverse events generally transient when administered under supervision. Main limitations include methodological heterogeneity, cost, access, response durability, and long-term safety. It is concluded that both agents are promising alternatives for treatment-resistant depression, provided that they are used with strict indication, monitoring, and structured clinical protocols.

Keywords: treatment-resistant depression; ketamine; esketamine; efficacy; safety.

1. INTRODUÇÃO

A depressão resistente ao tratamento (DRT) representa uma condição de elevada complexidade clínica, usualmente definida pela ausência de resposta satisfatória após dois tratamentos antidepressivos adequados em dose, duração e adesão. Esse recorte identifica pacientes com maior cronicidade, recorrência, risco de suicídio, incapacidade funcional e uso ampliado de serviços de saúde. A literatura recente ressalta que a DRT não deve ser compreendida apenas como falha farmacológica, mas como expressão de heterogeneidade neurobiológica, clínica e psicossocial, exigindo avaliação diagnóstica rigorosa e estratégias terapêuticas multimodais. Nesse cenário, intervenções glutamatérgicas ganharam relevância por oferecerem efeito antidepressivo rápido em subgrupos que não respondem a monoaminérgicos convencionais (SINGH et al., 2020).

A cetamina, anestésico dissociativo antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), e a escetamina, seu enantiômero S, passaram a ocupar posição estratégica no debate contemporâneo sobre DRT. Ensaio clínico e revisões apontam redução rápida de sintomas depressivos, frequentemente em horas ou poucos dias, especialmente quando comparada ao início tardio de antidepressivos tradicionais. No entanto, os mesmos estudos indicam limites relevantes, como duração variável da resposta, necessidade de administração supervisionada, eventos dissociativos, elevação pressórica transitória, náuseas, sedação e incertezas sobre manutenção prolongada. Assim, eficácia e segurança precisam ser avaliadas simultaneamente, evitando tanto entusiasmo acrítico quanto rejeição prematura (MCINTYRE et al., 2020).

No Brasil, o tema assume importância adicional porque a escetamina intranasal está associada a custos elevados, exigência de estrutura assistencial e necessidade de protocolos de monitoramento. Pesquisas brasileiras têm contribuído com revisões sistemáticas, ensaios comparativos e análises críticas que aproximam a evidência internacional da realidade assistencial local. A produção nacional também destaca a necessidade de critérios claros de indicação, consentimento informado, avaliação de risco suicida, exclusão de contraindicações cardiovasculares e acompanhamento longitudinal. Desse modo, a revisão sistemática proposta é pertinente para organizar evidências recentes e subsidiar decisões clínicas mais seguras (DIAS et al., 2022).

Diante desse cenário, delinea-se a seguinte pergunta-problema: quais são as evidências científicas atuais sobre a eficácia e a segurança da cetamina e da escetamina no tratamento de adultos com Depressão Resistente ao Tratamento? Para responder a esse

questionamento, o presente estudo objetiva analisar a eficácia e a segurança da cetamina e da escetamina no manejo da depressão resistente ao tratamento, por meio de uma revisão sistemática da literatura recente.

A relevância desta pesquisa fundamenta-se na necessidade de consolidar dados dispersos sobre uma alternativa terapêutica com potencial de modificar o paradigma do manejo da DRT, mas que requer rigor clínico, infraestrutura adequada e monitoramento contínuo. Ao sintetizar criticamente os desfechos de eficácia e o perfil de segurança, este artigo visa subsidiar profissionais de saúde, gestores e pesquisadores na tomada de decisão baseada em evidências, ponderando riscos, benefícios e lacunas do conhecimento. Ademais, o estudo justifica-se pelo crescimento exponencial da produção científica na área, pela incorporação progressiva da escetamina intranasal em serviços especializados e pela urgência clínica de respostas terapêuticas para pacientes que permanecem refratários às abordagens convencionais.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Depressão Resistente Ao Tratamento: Conceitos, Fisiopatologia e Impacto Clínico

A Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) concentra uma parcela expressiva da carga de sofrimento associada ao Transtorno Depressivo Maior (TDM), caracterizando-se pela persistência sintomática, grave prejuízo funcional e pela necessidade de intervenções neurobiológicas de maior complexidade, como a cetamina, a escetamina e a eletroconvulsoterapia (ECT). Todavia, a operacionalização do conceito de resistência exige rigor

metodológico e clínico. Torna-se imperativo realizar uma investigação minuciosa que confirme a acurácia diagnóstica, a adequação de dose e duração dos tratamentos prévios, a adesão terapêutica, além de descartar comorbidades clínicas, transtornos por uso de substâncias ou um Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) subdiagnosticado. A negligência desses fatores pode resultar na superestimação da refratariedade, configurando cenários de pseudo-resistência. Nesse sentido, a literatura fundamentada no uso da ECT corrobora que o manejo da DRT transcende a mera substituição farmacológica, demandando uma tomada de decisão clínica baseada na estratificação da gravidade do quadro, na urgência da resposta terapêutica e no perfil individual de tolerabilidade (RHEE et al., 2022).

O manejo da DRT impõe severos desafios à prática clínica, decorrentes sobretudo das limitações das abordagens farmacológicas tradicionais e do intervalo prolongado para o início da resposta terapêutica. Essa persistência sintomática crônica compromete os vínculos sociais, o desempenho laboral e a capacidade de autocuidado do indivíduo, além de acarretar um elevado impacto socioeconômico por meio de custos médicos diretos e indiretos. Esse cenário de refratariedade e sofrimento intenso justifica a busca por intervenções neurobiológicas de ação rápida. Contudo, a caracterização precisa da verdadeira resistência deve, obrigatoriamente, preceder a indicação dessas terapias avançadas, visto que a ocorrência de pseudoresistência, motivada por baixa adesão terapêutica, subdosagem ou tempo inadequado de tratamento, permanece frequente na prática médica (DIAS et al., 2022).

A fisiopatologia da DRT é multifatorial, envolvendo alterações glutamatérgicas, neuroinflamação, disfunção sináptica, estresse crônico, desregulação de circuitos frontolímbicos e redução da plasticidade neural. Nesse cenário, a hipótese monoaminérgica isolada mostra-se insuficiente para explicar a rapidez de ação observada com os antagonistas dos receptores NMDA. Modelos neurobiológicos recentes sugerem que a restauração da conectividade sináptica e a modulação de redes cerebrais complexas são os mecanismos centrais de resposta. Essa heterogeneidade etiológica justifica a variabilidade clínica interindividual, explicando por que alguns pacientes apresentam remissão robusta enquanto outros obtêm apenas benefícios discretos ou transitórios (MEDEIROS et al., 2024).

A interpretação da eficácia terapêutica na DRT é diretamente influenciada pelo desenho metodológico dos estudos, pela posologia, via de administração e momentos de avaliação. No contexto da refratariedade, a resposta clínica precoce não prediz necessariamente uma remissão sustentada, assim como a significância estatística de melhora pode não se traduzir em recuperação funcional real. Por essa razão, a aplicação de escalas padronizadas, como a Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) e a Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), deve ser obrigatoriamente articulada a desfechos clínicos longitudinais, qualidade de vida e retorno às atividades funcionais, visto que o impacto clínico real da intervenção reside na manutenção do efeito e na prevenção de recaídas (NIKOLIN et al., 2023).

No cenário assistencial brasileiro, a incorporação da cetamina e da escetamina exige uma análise criteriosa que englobe a regulamentação sanitária, o treinamento profissional especializado e

a seleção rigorosa de pacientes. Os indivíduos com DRT costumam acessar os serviços de alta complexidade após longos e frustrados itinerários terapêuticos, carregando um elevado índice de desesperança e risco de suicídio exacerbado, o que pode inflar a expectativa por resultados imediatos e pressionar a tomada de decisão médica. Portanto, a segurança do cuidado e a sustentabilidade dessas inovações dependem da implementação de protocolos institucionais rígidos, monitoramento pós-infusão contínuo e discussões transparentes acerca dos benefícios e das incertezas terapêuticas (LACERDA, 2020).

A abordagem da DRT na população idosa requer atenção diferenciada, uma vez que a alta prevalência de comorbidades cardiovasculares, a polifarmácia, o declínio cognitivo e a síndrome da fragilidade modificam substancialmente a relação entre risco e benefício das intervenções avançadas. Ensaio clínico focado no uso da escetamina em pacientes idosos evidenciam que a eficácia terapêutica pode se manifestar de forma mais modesta em faixas etárias avançadas, ao mesmo tempo em que o perfil de segurança exige uma vigilância hemodinâmica e neurológica rigorosa. Essa subpopulação ilustra de maneira fidedigna que a DRT não constitui uma categoria diagnóstica homogênea, evidenciando que fatores como a senescência, a reserva cognitiva e o status clínico basal alteram criticamente a aplicabilidade e a generalização dos resultados observados na literatura geral (OCHS-ROSS et al., 2020).

2.2. Cetamina e Escetamina no Tratamento da Depressão Resistente: Mecanismos de Ação, Eficácia e Segurança

A principal hipótese neurobiológica para a ação antidepressiva da cetamina baseia-se no antagonismo dos receptores NMDA em

interneurônios GABAérgicos, o que promove um aumento transitório na liberação de glutamato, ativação subsequente dos receptores AMPA e deflagração de cascatas intracelulares ligadas à plasticidade sináptica. Este mecanismo inovador distingue a cetamina e a escetamina dos antidepressivos monoaminérgicos tradicionais, cujo início de ação tipicamente requer semanas. Ademais, as evidências apontam que a via de administração, seja intravenosa, intranasal ou oral, o que modula criticamente a intensidade, a rapidez da resposta e o perfil de tolerabilidade, demandando análises segregadas de seus respectivos protocolos clínicos (MCINTYRE et al., 2020).

Em termos de eficácia comparativa, ensaios clínicos conduzidos no cenário brasileiro indicam a não inferioridade da escetamina em relação à cetamina racêmica quando utilizadas como terapias adjuvantes a curto prazo em adultos com DRT. Contudo, a escassez de seguimentos longitudinais prolongados nesses desenhos experimentais ainda limita conclusões robustas acerca do perfil de manutenção terapêutica, taxas de recaída e manifestação de eventos adversos tardios (CORREIA-MELO et al., 2020).

O emprego da escetamina em pacientes com TDM e ideação suicida ativa destaca-se pela marcada rapidez na resposta clínica. Embora a mitigação global do risco autolítico dependa de uma abordagem assistencial multifacetada, a redução acelerada da gravidade global dos sintomas depressivos assume um papel crucial no manejo de emergências psiquiátricas, ressaltando-se que este benefício imediato atua de forma complementar, não substituindo medidas abrangentes de proteção e suporte contínuo (FU et al., 2020).

Os achados do estudo clínico ASPIRE II confirmam que a escetamina intranasal, quando associada ao tratamento farmacológico padrão, é eficaz na redução rápida dos sintomas depressivos em pacientes sob risco agudo de suicídio. No entanto, postula-se que a melhora do quadro afetivo não se traduz mecanicamente na eliminação da conduta autolítica. Adicionalmente, a ocorrência frequente de efeitos colaterais agudos, tais como tontura, sintomas dissociativos, náusea e sonolência, reitera a obrigatoriedade de um período de monitoramento clínico rigoroso imediatamente após a administração (IONESCU et al., 2021).

A mitigação de riscos associados a essas substâncias depende da estruturação de estratégias sistemáticas de manejo clínico, as quais devem contemplar triagem cardiovascular rigorosa, monitorização pressórica seriada e suporte psicoeducativo direcionado aos fenômenos dissociativos. Dessa forma, a segurança global da intervenção mostra-se intrinsecamente vinculada ao contexto assistencial, ao nível de supervisão médica direta e à aplicação estrita de protocolos institucionais validados (CHEN-LI et al., 2021).

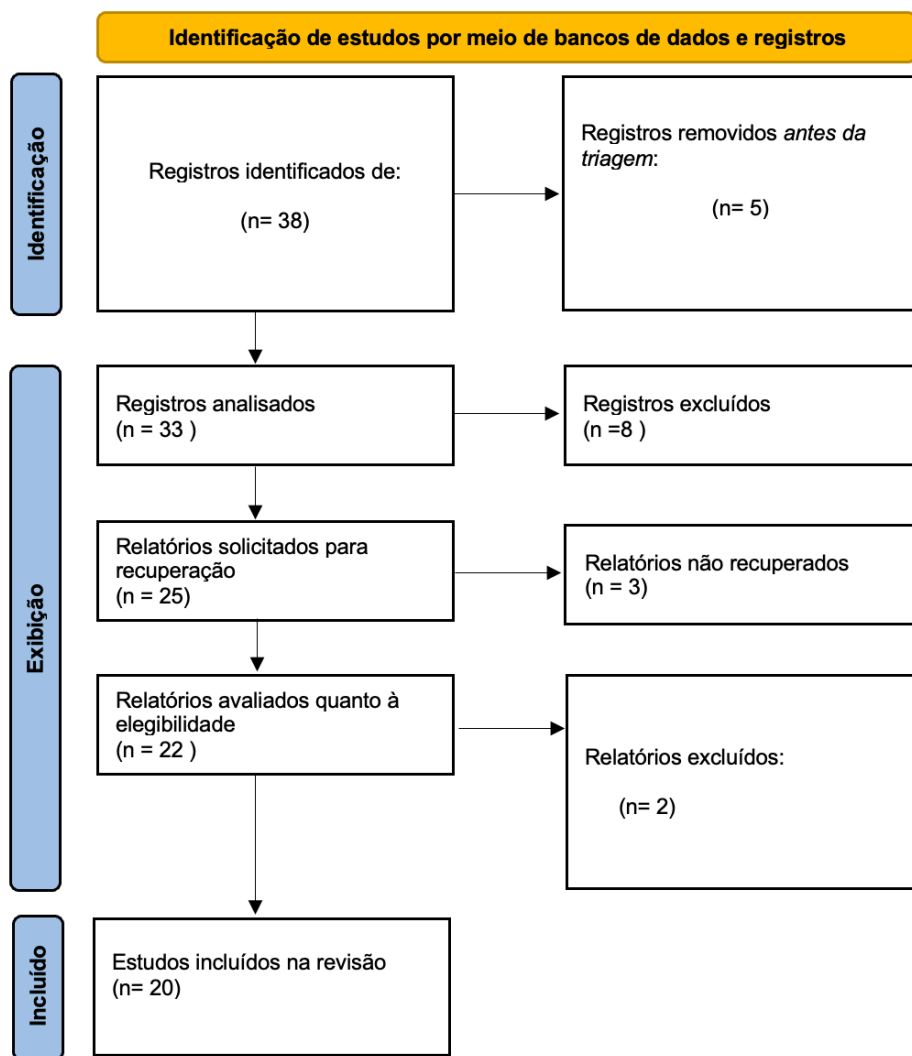
Ao confrontar a escetamina intranasal com estratégias convencionais de potencialização, como o uso da quetiapina de liberação prolongada associada a antidepressivos, a abordagem via receptor NMDA demonstrou superioridade tanto nos índices de remissão aguda quanto nas taxas de manutenção da resposta clínica. Não obstante, a transposição desse benefício para a prática médica cotidiana requer uma ponderação equitativa entre a superioridade clínica e variáveis como custo financeiro, barreiras de acesso, necessidade de infraestrutura assistencial para supervisão e tolerabilidade individual (REIF et al., 2023).

Apesar do consolidado potencial antidepressivo e antissuicida de ação rápida da cetamina e da escetamina, a qualidade metodológica das evidências ainda exhibe variabilidade entre as revisões da literatura. Enquanto o perfil de segurança e tolerabilidade a curto prazo encontra-se relativamente bem estabelecido, persistem lacunas substanciais e incertezas teóricas quanto aos potenciais impactos cognitivos, cardiovasculares, toxicidade urinária e risco de uso problemático ou dependência decorrentes da exposição prolongada a longo prazo (RODOLICO et al., 2024).

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, com abordagem qualitativa e síntese descritiva dos achados. A busca foi delimitada ao período de 2020 a 2026, considerando a rápida expansão das publicações sobre cetamina, escetamina e depressão resistente ao tratamento. A pergunta norteadora foi estruturada em termos de população, intervenção, comparação e desfechos: adultos com DRT; uso de cetamina ou escetamina; placebo, antidepressivos, ECT, quetiapina ou tratamento usual; eficácia, resposta, remissão, ideação suicida e segurança. A figura 1 abaixo apresenta o fluxograma da pesquisa.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA



Fonte: Elaboração própria (2026).

O levantamento bibliográfico foi realizado por meio da consulta às bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, ScienceDirect, JAMA Network, New England Journal of Medicine, Frontiers in Psychiatry, SpringerLink, Oxford Academic, PMC e Google Scholar.

A estratégia de busca foi estruturada mediante o cruzamento de descritores controlados selecionados no Medical Subject Headings (MeSH) e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), utilizando o operador booleano AND para a intersecção dos termos: “depressão resistente ao tratamento”, “treatment-resistant depression”, “ketamine”, “cetamina”, “esketamine”, “escetamina”, “efficacy”, “safety”, “systematic review”, “meta-analysis”, “randomized clinical trial”, “real-world evidence” e “suicidal ideation”.

Para a realização desta revisão sistemática foram seguidas as etapas a seguir: 1. identificação do tema e; 2. busca na literatura; 3. coleta de dados; 4. análise dos estudos incluídos; 5. apresentação e resumo do conhecimento dos estudos.

Os critérios de inclusão compreender artigos originais, publicados entre 2020 e 2026; estudo sobre cetamina ou escetamina em depressão resistente ou depressão maior de difícil tratamento; revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos, estudos observacionais, análises regulatórias ou artigos brasileiros diretamente relacionados ao tema; publicações em português ou inglês. Foram priorizados estudos com adultos e com desfechos clínicos mensuráveis.

Foram excluídos artigos exclusivamente sobre uso anestésico, dor, transtornos não depressivos ou uso recreativo; relatos sem relação direta com DRT; duplicatas; comentários sem conteúdo analítico aplicável; e estudos sem desfechos de eficácia ou segurança. A seleção dos artigos foi feita manualmente com base na relevância e na qualidade metodológica, seguindo as diretrizes atuais para revisões sistemáticas (PAGE et al., 2021).

Com esses critérios foram identificados inicialmente em português e inglês 38 artigos que após análise foram avaliados seguindo critérios de inclusão e exclusão. Foram excluídos na primeira e segunda etapa artigos fora do contexto do estudo e textos duplicados na leitura do título, resumo e leitura completa, restando 20 artigos que atendessem aos objetivos desse estudo. A Figura 1 mostra o resultado dos dados obtidos nas bases de dados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A amostra final foi composta por 20 publicações, distribuídas entre 2020 e 2026. A análise descritiva mostrou 6 estudos com autoria brasileira ou participação brasileira direta, o que fortalece a adequação do debate ao contexto nacional. A tabela a seguir apresenta a matriz dos artigos utilizados e citados no trabalho.

Tabela 1 – Características gerais e específicas dos artigos.

Autor	Título	Ano	Objetivo
Lacerda	Esketamine/ketamine for treatment-resistant depression	2020	Discutir criticamente a incorporação clínica da cetamina e da escetamina na depressão resistente ao tratamento.
Kryst et al.	Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression	2020	Sintetizar ensaios clínicos sobre dose única e doses repetidas de cetamina em depressão unipolar e bipolar.
McIntyre et al.	The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine/esketamine in mood disorders	2020	Comparar efeitos antidepressivos de cetamina/escetamina por diferentes vias de administração em transtornos do humor.
Correia-Melo et al.	Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression	2020	Comparar escetamina e cetamina racêmica em ensaio clínico brasileiro de não inferioridade.

Ochs-Ross et al.	Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with TRD	2020	Avaliar eficácia e segurança da escetamina intranasal em idosos com DRT no estudo TRANSFORM-3.
Fu et al.	Esketamine nasal spray for rapid reduction of MDD symptoms in patients with active suicidal ideation with intent	2020	Testar redução rápida de sintomas depressivos com escetamina em pacientes com ideação suicida ativa.
Memon et al.	Effectiveness and safety of ketamine for unipolar depression	2020	Revisar eficácia e segurança da cetamina na depressão unipolar.
Singh et al.	Approval of esketamine for treatment-resistant depression	2020	Analisar fundamentos regulatórios e clínicos da aprovação da escetamina para DRT.
Chen-Li et al.	Prevention and management of common adverse effects of ketamine and esketamine in mood disorders	2021	Descrever prevenção e manejo de eventos adversos de cetamina e escetamina em transtornos do humor.
Ionescu et al.	Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in MDD with active suicide ideation with intent	2021	Confirmar resultados do ASPIRE II sobre redução rápida de sintomas depressivos em emergência psiquiátrica.

Bahji et al.	Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression	2021	Comparar eficácia da cetamina racêmica e da escetamina por revisão sistemática e meta-análise.
Dias et al.	Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática	2022	Revisar evidências sobre o uso da cetamina no tratamento da depressão resistente.
Rhee et al.	Efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy among patients with major depressive episode	2022	Comparar cetamina e eletroconvulsoterapia em episódio depressivo maior por revisão sistemática e meta-análise.
Nikolin et al.	Ketamine for the treatment of major depression	2023	Atualizar revisão sistemática e meta-análise sobre cetamina/escetamina para depressão maior.
Floriano et al.	The use of esketamine in the treatment of patients with oral antidepressant-resistant depression	2023	Avaliar a escetamina versus placebo em pacientes com depressão resistente a antidepressivos orais.
Anand et al.	Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression	2023	Comparar cetamina e ECT em depressão maior resistente sem psicose no estudo ELEKT-D.

Reif et al.	Esketamine nasal spray versus quetiapine for treatment-resistant depression	2023	Comparar escetamina intranasal e quetiapina XR como estratégias de aumento terapêutico na DRT.
Medeiros et al.	Personalized use of ketamine and esketamine for treatment-resistant depression	2024	Propor uso personalizado de cetamina e escetamina, considerando variabilidade de resposta e segurança.
Rodolico et al.	Efficacy and safety of ketamine and esketamine for unipolar and bipolar depression	2024	Realizar overview de revisões sistemáticas com meta-análise sobre cetamina/escetamina em depressão unipolar e bipolar.
Lapa et al.	Systematic review and meta-analysis of intranasal esketamine for treatment-resistant depression	2026	Sintetizar evidências de mundo real sobre escetamina intranasal em DRT.

Fonte: Autores (2026).

Os estudos analisados convergem ao demonstrar que cetamina e escetamina promovem redução rápida dos sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT), especialmente quando comparadas aos antidepressivos tradicionais.

No que tange à resposta terapêutica, Kryst et al. (2020) e Memon et al. (2020) observaram melhora clínica robusta tanto no transtorno depressivo maior quanto na depressão bipolar, independentemente do uso de doses únicas ou seriadas de cetamina. Essa ação rápida e consistente em curto prazo ganhou robustez estatística na meta-análise conduzida por Nikolin et al. (2023). Todavia, ao analisar a sustentabilidade desse benefício, Rodolico et al. (2024) introduzem uma nuance crítica fundamental: a variabilidade dos desenhos metodológicos dos estudos vigentes restringe a generalização dos dados, evidenciando que a verdadeira lacuna na literatura não reside na indução da resposta, mas sim nas estratégias para a sua manutenção a longo prazo.

A equivalência terapêutica entre a cetamina racêmica e a escetamina configura um dos debates mais complexos e atuais da psiquiatria intervencionista. Ao passo que a meta-análise de Bahji et al. (2021) apontou desfechos numericamente mais robustos e taxas de resposta superiores para a cetamina intravenosa, o ensaio clínico pioneiro de não inferioridade conduzido no Brasil por Correia-Melo et al. (2020) demonstrou eficácia e perfil de tolerabilidade equiparáveis entre ambas as formulações no curto prazo. Essa aparente divergência dialoga diretamente com as premissas de McIntyre et al. (2020), os quais postulam que variáveis como a via de administração, as diferenças intrínsecas de biodisponibilidade (intravenosa versus intranasal) e a heterogeneidade dos protocolos de infusão modulam de forma decisiva a magnitude do efeito antidepressivo. Por conseguinte, a pretensa superioridade de uma molécula sobre a outra não subsiste quando analisada de forma isolada, exigindo uma leitura crítica que intercale o desenho metodológico dos ensaios, o perfil fenotípico do paciente e a viabilidade do contexto clínico assistencial.

Para além da eficácia puramente sintomática, a aplicabilidade clínica da cetamina e da escetamina impõe uma revisão dos modelos assistenciais vigentes. Lacerda (2020) argumenta que a incorporação dessas substâncias na prática médica exige a padronização de protocolos rigorosos, capacitação técnica especializada e monitoramento pós-infusão contínuo. Essa necessidade de um ambiente controlado converge com os achados de Singh et al. (2020), os quais apontam que as aprovações regulatórias da escetamina intranasal se fundamentaram estritamente na indissociabilidade entre o seu efeito terapêutico rápido e a obrigatoriedade do uso supervisionado em ambiente de saúde. Sob essa mesma perspectiva, Dias et al. (2022) alertam para o risco de uma banalização da cetamina como panaceia ou tratamento universal para a Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), sobretudo diante das lacunas persistentes na literatura acerca da segurança e da manutenção da resposta a longo prazo.

Essa dependência de uma estrutura assistencial robusta torna-se ainda mais crítica em cenários de urgência psiquiátrica, como na crise autolítica. Embora os ensaios clínicos de Fu et al. (2020) tenham evidenciado uma redução acelerada da gravidade depressiva em pacientes com ideação suicida ativa, desfecho robustecido longitudinalmente pelo estudo ASPIRE II (IONESCU et al., 2021), ambos os trabalhos estabelecem uma premissa fundamental: o alívio imediato do afeto deprimido não se traduz, necessariamente, na resolução da conduta ou do planejamento suicida. Nesse sentido, Chen-Li et al. (2021) complementam que a viabilidade e a segurança do uso da escetamina em salas de emergência dependem de parâmetros operacionais estritos, incluindo vigilância cardiovascular seriada, manejo imediato de fenômenos dissociativos e observação pós-dose prolongada. Assim, deduz-se que o verdadeiro impacto

clínico e a preservação da vida do paciente com DRT decorrem de um ecossistema de cuidado estruturado, e não da ação farmacológica isolada do composto.

No que concerne ao perfil de tolerabilidade, Chen-Li et al. (2021), Memon et al. (2020) e Dias et al. (2022) convergem ao caracterizar os eventos adversos agudos, como sintomas dissociativos, tontura, náusea, sedação e elevação transitória das cifras pressóricas, como desfechos clinicamente previsíveis e manejáveis na prática assistencial. Por outro lado, Ochs-Ross et al. (2020) introduzem uma importante nuance epidemiológica ao avaliarem populações geriátricas com DRT; os autores observaram que indivíduos idosos apresentam uma resposta antidepressiva mais modesta e demandam maior vigilância clínica em decorrência da polifarmácia, da síndrome da fragilidade e de comorbidades cardiovasculares subjacentes. A partir desse contraponto, Medeiros et al. (2024) intervêm no debate defendendo que a segurança e o sucesso terapêutico dessas substâncias dependem de uma abordagem estritamente personalizada na seleção de candidatos, na qual fatores clínicos, funcionais, cognitivos e biológicos individuais devem ser rigorosamente ponderados.

Ao compararem as novas terapias moleculares de ação rápida com as abordagens neuromodulatórias tradicionais, Anand et al. (2023) demonstraram que a cetamina intravenosa exibe eficácia perfeitamente comparável e não inferior à eletroconvulsoterapia (ECT) no tratamento de episódios depressivos graves sem características psicóticas, especialmente na avaliação de curto prazo. Essa equivalência competitiva é ratificada por Rhee et al. (2022), cujos achados também apontam para um perfil altamente competitivo da cetamina em determinados desfechos agudos

quando confrontada com o método convulsivante. Não obstante, Anand et al. (2023) e Rhee et al. (2022) são consensuais ao reconhecer as limitações dessa paridade, reafirmando que a ECT preserva sua soberania técnica e permanece como a indicação de referência para quadros refratários marcados por psicose, catatonia ou risco iminente de morte, cenários nos quais o método tradicional ostenta maior consolidação de evidências longitudinais.

No âmbito dos algoritmos de potencialização farmacológica, Reif et al. (2023) trazem evidências robustas de superioridade ao verificarem que o uso adjuvante da escetamina intranasal resulta em taxas de remissão e de manutenção terapêutica significativamente superior quando comparado à estratégia convencional de associação com o antipsicótico atípico quetiapina de liberação prolongada. Todavia, McIntyre et al. (2020) e Lacerda (2020) relativizam esse ganho terapêutico sob o prisma da economia em saúde e da gestão assistencial. Os autores ressaltam de forma contundente que o benefício clínico real da escetamina não pode ser analisado isoladamente, devendo ser pesado contra severos entraves operacionais, como o alto custo de aquisição da tecnologia, a obrigatoriedade de supervisão médica presencial contínua e as barreiras de acesso aos serviços especializados, limitantes que se tornam ainda mais críticos em sistemas públicos de saúde com recursos orçamentários escassos.

Na análise da transposição científica, o debate central desloca-se para a divergência entre as evidências controladas de ensaios clínicos e os dados de efetividade em ecossistemas do mundo real. Por um lado, Floriano et al. (2023) ratificaram a eficácia robusta e a superioridade estatística da escetamina intranasal em relação ao placebo no tratamento de pacientes refratários a múltiplos

esquemas de antidepressivos orais. Por outro lado, Lapa et al. (2026) trazem uma contribuição essencial à luz da medicina baseada em evidências ao demonstrarem que estudos observacionais longitudinais também confirmam a atenuação sintomática expressiva e o incremento progressivo das taxas de remissão na prática clínica cotidiana. Todavia, os próprios autores, Lapa et al. (2026), introduzem uma ressalva metodológica ao alertarem que a ausência de randomização inerente a esses desenhos observacionais limita inferências causais diretas. Esse argumento alinha-se criticamente às advertências de Rodolico et al. (2024), os quais pontuam a necessidade imperativa de interpretar com ceticismo científico revisões e meta-análises cujos desfechos globais sejam enviesados por acentuada heterogeneidade metodológica.

Em termos amplos, o corpo de pesquisadores sustenta de forma consensual que tanto a cetamina racêmica quanto a escetamina constituem alternativas terapêuticas altamente eficazes no manejo da DRT, alicerçadas sobretudo na singular rapidez do efeito antidepressivo e na utilidade estratégica em situações de crise autolítica. Não obstante, Lacerda (2020), Medeiros et al. (2024) e Rodolico et al. (2024) concordam categoricamente que o entusiasmo clínico deve ser refreado pela persistência de lacunas científicas substanciais, destacando a escassez de dados robustos sobre a sustentabilidade da resposta terapêutica a longo prazo, o perfil de segurança na exposição prolongada, a relação custo-efetividade dessas tecnologias e a ausência de biomarcadores preditivos para a identificação precoce de respondedores. Por conseguinte, esses autores convergem na premissa de que a incorporação dessas intervenções neurobiológicas nos algoritmos assistenciais deve ser rigidamente pautada por critérios de elegibilidade restritivos, aplicação de protocolos institucionais

especializados, monitoramento clínico contínuo e estrita individualização terapêutica

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas analisadas nesta revisão sistemática reiteram que a cetamina e a escetamina consolidam-se como estratégias terapêuticas disruptivas no manejo da Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), distinguindo-se sobretudo pela marcante celeridade nas respostas antidepressiva e antissuicida. Contudo, embora a eficácia aguda de curto prazo esteja respaldada por dados robustos, a sustentabilidade da remissão clínica permanece intrinsecamente condicionada à padronização de protocolos de manutenção de longo prazo e a uma rigorosa estratificação fenotípica dos pacientes. Sob o prisma da segurança, o perfil de tolerabilidade mostra-se clinicamente aceitável, com eventos adversos majoritariamente transitórios; não obstante, a ocorrência previsível de fenômenos dissociativos e de flutuações hemodinâmicas agudas impõe a obrigatoriedade de administração em ambiente assistencial estruturado sob monitorização médica contínua.

Em suma, a transposição dessas substâncias para o arsenal psiquiátrico brasileiro exige um equilíbrio indissociável entre a inovação biológica e o rigor da prudência clínica. A efetiva consolidação dessas terapias no cenário nacional depende, de forma imperativa, do desenvolvimento de futuros estudos observacionais de efetividade em "mundo real" e de análises de custo-efetividade locais, os quais fornecerão o lastro científico necessário para balizar uma implementação sustentável, equitativa e ética no sistema de saúde público e privado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAND, A., et al. (2023). Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression. **New England Journal of Medicine**, 388(25), 2315–2325. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302399>

BAHJI, A., VAZQUEZ, G. H., & ZARATE Jr., C. A. (2021). Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, 278, 542–555. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.071>

CHEN-LI, D. C., et al. (2021). Prevention and management of common adverse effects of ketamine and esketamine in patients with mood disorders. **CNS Drugs**, 35, 925–934. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00847-0>

CORREIA-MELO, F. S., et al. (2020). Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. **Journal of Affective Disorders**, 264, 527–534. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.086>

DIAS, I. K. S., SILVA, J. K. da, GOMES JÚNIOR, S. R., SANTOS, T. H. N. dos, & FARIA, S. T. dos R. (2022). Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: Uma revisão sistemática. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, 71(3), 247–252. <https://doi.org/10.1590/0047-20850000000371>

FLORIANO, I., SILVINATO, A., & BERNARDO, W. M. (2023). The use of esketamine in the treatment of patients with oral antidepressant-resistant depression: Systematic review and meta-analysis. **Revista**

da Associação Médica Brasileira, 69(6), e2023D696.
<https://doi.org/10.1590/1806-9282.2023D696>

FU, D.-J., et al. (2020). Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: Double-blind, randomized study (ASPIRE I). **Journal of Clinical Psychiatry**, 81(3).
<https://doi.org/10.4088/JCP.19m13191>

IONESCU, D. F., et al. (2021). Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: Results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). **International Journal of Neuropsychopharmacology**, 24(1), 22–31.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068>

KRYST, J., KAWALEC, P., MITORAJ, A. M., PILC, A., LASOŃ, W., & BRZOSTEK, T. (2020). Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: A meta-analysis of randomized clinical trials. **Pharmacological Reports**, 72(3), 543–562.
<https://doi.org/10.1007/s43440-020-00097-z>

LACERDA, A. L. T. (2020). Esketamine/ketamine for treatment-resistant depression. **Brazilian Journal of Psychiatry**, 42(6), 579–580.
<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0996>

LAPA, C. de O., et al. (2026). Systematic review and meta-analysis of intranasal esketamine for treatment-resistant depression: Evidence from real-world studies. **Journal of Affective Disorders**, 401, Article 121257. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2026.121257>

MCINTYRE, R. S., et al. (2020). The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine/esketamine in mood disorders: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, 276, 576–584. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.050>

MEDEIROS, G. C., et al. (2024). Personalized use of ketamine and esketamine for treatment-resistant depression. **Translational Psychiatry**, 14, Article 363. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03180-8>

MEMON, R. I., NAVEED, S., FAQUIH, A. E., FIDA, A., ABBAS, N., & CHAUDHARY, A. M. (2020). Effectiveness and safety of ketamine for unipolar depression: A systematic review. **Psychiatric Quarterly**, 91, 1147–1192. <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09830-6>

NIKOLIN, S., et al. (2023). Ketamine for the treatment of major depression: A systematic review and meta-analysis. **EClinicalMedicine**, 62, Article 102127. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102127>

OCHS-ROSS, R., et al. (2020). Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression—TRANSFORM-3. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, 28(2), 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.008>

REIF, A., et al. (2023). Esketamine nasal spray versus quetiapine for treatment-resistant depression. **New England Journal of Medicine**, 389(14), 1298–1309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304145>

RHEE, T. G., et al. (2022). Efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy among patients with major depressive

episode: A systematic review and meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, 79(12), 1162–1172. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3352>

RODOLICO, A., et al. (2024). Efficacy and safety of ketamine and esketamine for unipolar and bipolar depression: An overview of systematic reviews with meta-analysis. **Frontiers in Psychiatry**, 15, Article 1325399. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1325399>

SINGH, J. B., et al. (2020). Approval of esketamine for treatment-resistant depression. **The Lancet Psychiatry**, 7(3), 232–235. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30533-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30533-4)

¹ Discente do Curso Superior de Medicina, Centro Universitário Estácio do Pantanal- UNIPANTANAL. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail.](#)

² Discente do Curso Superior de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO, São José do Rio Preto. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail.](#)

³ Médica pela Universidade Cristã da Bolívia, Especialista em Medicina de Família e Comunidade pela FiocruzMS; Centro Universitário Estácio do Pantanal- UNIPANTANAL. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail.](#)

⁴ Doutor em Farmacoquímica pela UFPB, Centro Universitário Estácio do Pantanal- UNIPANTANAL. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail.](#)

⁵ Discente do Curso Superior em Medicina, Centro Universitário Estácio do Pantanal- UNIPANTANAL. E-mail: [acesse o artigo original](#)

[para visualizar o e-mail.](#)

⁶ Doutora em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBiosaúde) pela Universidade Luterana do Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail.](#)

⁷ Doutora em Engenharia Biomédica pela Universidade Brasil; Centro Universitário Estácio do PantanalUNIPANTANAL. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail.](#)