

**AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE GARANHUNS**

**ANDERSON VICTOR ARAÚJO DA ROCHA**

**ELIAS ALBERTO LINS DE GOIS NETO**

**MATHEUS ALVES GOMES**

**A ATUAL EFICÁCIA DA UTILIZAÇÃO DA CETAMINA EM  
ADULTOS COM DEPRESSÃO RESISTENTE E SEUS EFEITOS:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**GARANHUNS – PE**

**2025**

**AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE GARANHUNS**

**ANDERSON VICTOR ARAÚJO DA ROCHA**

**ELIAS ALBERTO LINS DE GOIS NETO**

**MATHEUS ALVES GOMES**

**A ATUAL EFICÁCIA DA UTILIZAÇÃO DA CETAMINA EM  
ADULTOS COM DEPRESSÃO RESISTENTE E SEUS EFEITOS:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns (Afya Garanhuns), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Linha de pesquisa: Saúde Mental

**Orientador(a): José Ferreira de Sousa Netto**

**GARANHUNS – PE**

**2025**

Catálogo na fonte: Biblioteca Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns- Afya Garanhuns

G616a GOIS NETO, Elias Alberto Lins de

A atual eficácia da utilização da cetamina em adultos com depressão resistente e seus efeitos: uma revisão integrativa / Elias Alberto Lins de Gois neto; Anderson Victor Araújo da Rocha; Matheus Alves Gomes. – Garanhuns/PE, 2025.

24f.: il. p&b.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns- Afya Garanhuns.

Orientação: Prof. José Ferreira de Sousa Netto.

1. Depressão resistente ao tratamento. 2. Cetamina. 3. Transtornos depressivos. 4. Terapias alternativas. I. Sousa Netto, José Ferreira de. II. Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns III. Título.

CDU: 616.89-008.454

Ficha Catalográfica elaborada pela Bibliotecária  
Maria Jessica Freire da Silva CRB-4/2212

**ANDERSON VICTOR ARAÚJO DA ROCHA**

**ELIAS ALBERTO LINS DE GOIS NETO**

**MATHEUS ALVES GOMES**

**A ATUAL EFICÁCIA DA UTILIZAÇÃO DA CETAMINA EM  
ADULTOS COM DEPRESSÃO RESISTENTE E SEUS EFEITOS:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns  
(Afya Garanhuns), como requisito obrigatório para  
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Aprovado em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.(a). (Orientador)

Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns (Afya Garanhuns)

---

Prof.(a). (CONVIDADO)

NOME DA INSTITUIÇÃO A QUE PERTENCE

---

Prof.(a). (CONVIDADO)

NOME DA INSTITUIÇÃO A QUE PERTENCE

## RESUMO

A depressão resistente ao tratamento (DRT) é uma condição clínica desafiadora, caracterizada pela falha dos tratamentos convencionais em aliviar os sintomas, afetando uma proporção significativa de pacientes. Nesse contexto, a cetamina, tradicionalmente usada como anestésico dissociativo, tem se destacado como uma alternativa terapêutica promissora devido à sua ação rápida e eficaz na redução dos sintomas depressivos, particularmente em casos refratários. O objetivo desta revisão integrativa foi avaliar a eficácia da cetamina no tratamento de adultos com DRT, bem como seus efeitos terapêuticos, abordagens clínicas, dosagens e segurança. A metodologia envolveu uma análise crítica de estudos clínicos randomizados, ensaios controlados e revisões sistemáticas recentes sobre o uso da cetamina. Os resultados indicaram que a cetamina proporciona alívio rápido e significativo dos sintomas depressivos, com efeitos sustentados em alguns casos. No entanto, efeitos adversos como dissociação, elevação da pressão arterial e risco de abuso foram observados, o que exige cautela no seu uso clínico. Embora a cetamina represente uma opção terapêutica promissora, são necessárias investigações adicionais para otimizar os protocolos de administração e minimizar os efeitos adversos, além de avaliar sua eficácia em populações específicas, como idosos.

**Palavras-chave:** Depressão resistente ao tratamento; Cetamina; Transtornos depressivos; Terapias alternativas

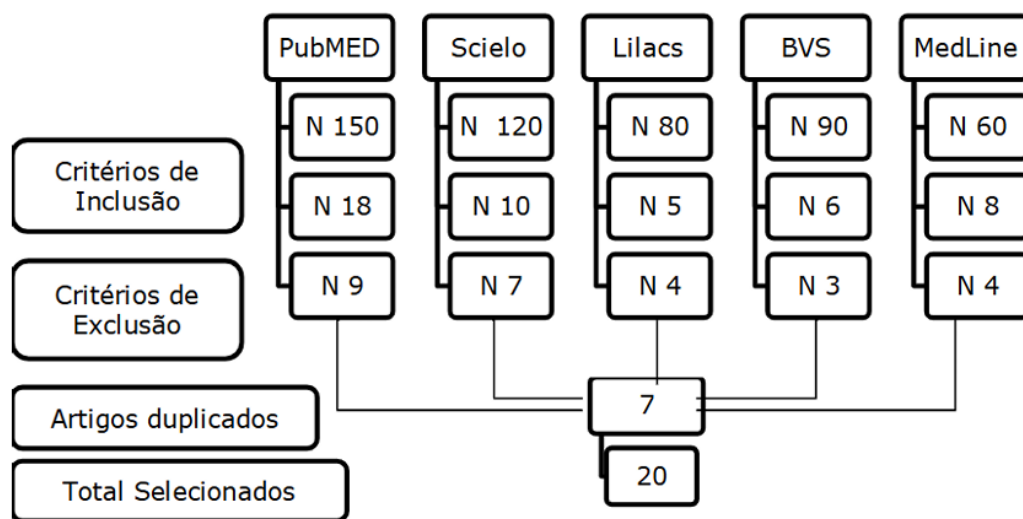
## ABSTRACT

Treatment-resistant depression (TRD) is a challenging clinical condition characterized by the failure of conventional treatments to alleviate symptoms, affecting a significant proportion of patients. In this context, ketamine, traditionally used as a dissociative anesthetic, has emerged as a promising therapeutic alternative due to its rapid and effective action in reducing depressive symptoms, particularly in refractory cases. The aim of this integrative review was to assess the efficacy of ketamine in the treatment of adults with TRD, as well as its therapeutic effects, clinical approaches, dosages, and safety. The methodology involved a critical analysis of randomized clinical trials, controlled trials, and recent systematic reviews on the use of ketamine. The results indicated that ketamine provides rapid and significant relief of depressive symptoms, with sustained effects in some cases. However, adverse effects such as dissociation, elevated blood pressure, and risk of abuse were observed, requiring caution in its clinical use. Although ketamine represents a promising therapeutic option, further research is needed to optimize administration protocols, minimize adverse effects, and evaluate its efficacy in specific populations, such as older adults.

**Keywords:** Treatment-resistant depression; Ketamine; Depressive disorders; Alternative therapies

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma PRISMA para seleção de artigos



Fonte: Elaborado pelos autores

## SUMÁRIO

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO .....              | 8  |
| 2 JUSTIFICATIVA .....           | 9  |
| 3 METODOLOGIA .....             | 9  |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES ..... | 11 |
| 5 CONCLUSÃO .....               | 18 |
| 6 REFERÊNCIAS .....             | 20 |
| ANEXO I .....                   | 23 |

O PRESENTE TRABALHO ESTÁ APRESENTADO NO FORMATO DE ARTIGO REQUERIDO PELA REVISTA CONTEMPORÂNEA, CUJAS NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS SE ENCONTRAM NO ANEXO A.

## 1 INTRODUÇÃO

A depressão maior é uma das condições psiquiátricas mais prevalentes e debilitantes, afetando milhões de pessoas globalmente. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 20% da população mundial experimenta algum transtorno depressivo ao longo da vida, com a depressão maior sendo um dos mais comuns (WHO, 2022).

Embora existam diversos tratamentos eficazes para a depressão, uma proporção significativa de pacientes não responde aos tratamentos convencionais, caracterizando a depressão resistente ao tratamento (DRT). A DRT é definida como a falta de resposta a pelo menos dois esquemas antidepressivos adequados, administrados por tempo suficiente. A resistência ao tratamento é um dos maiores desafios enfrentados pelos profissionais de saúde, pois limita significativamente as opções terapêuticas e compromete a qualidade de vida dos pacientes (Fava et al., 2018).

A relevância deste tema reside na necessidade urgente de desenvolver novas abordagens terapêuticas para a depressão resistente, uma vez que os tratamentos tradicionais, seja os farmacológicos com o uso de antidepressivos inibidores seletivos de recaptção de serotonina ou os inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina, ou os não farmacológicos como a psicoterapia, falham em uma parte considerável dos pacientes. Nesse cenário, a Cetamina, um anestésico dissociativo, tem ganhado destaque como uma alternativa promissora. Estudos clínicos indicam que a Cetamina pode proporcionar alívio dos sintomas depressivos em poucas horas, algo inédito entre os tratamentos convencionais (Zarate et al., 2006).

A cetamina é um antagonista do receptor NMDA tipo não competitivo, que impede a despolarização do neurônio através do bloqueio do sítio de ligação de fenciclidina no receptor. Após administração, sua ação rápida e curta decorre da distribuição e redistribuição tecidual, sendo metabolizada no fígado principalmente por CYP3A4 em norcetamina, um metabólito ativo com cerca de 20% da atividade da droga original. Tem sua meia vida de distribuição de 7 a 11 minutos. A cetamina induz

um estado de anestesia dissociativa com intensa analgesia, amnésia e manutenção da respiração espontânea, sendo útil em pacientes com risco de broncospasmo ou hipotensão. Além disso, possui efeitos simpaticomiméticos indiretos que elevam a pressão arterial e a frequência cardíaca. No sistema respiratório, destaca-se como potente broncodilatador (Bruton, 2018; Ritter, 2020).

Embora os resultados iniciais sejam promissores, ainda há muitos aspectos desconhecidos sobre a segurança, os mecanismos de ação e as melhores práticas clínicas para seu uso em pacientes com DRT. Embora a literatura científica esteja crescendo, ainda faltam estudos de longo prazo e análises sistemáticas que consolidem as melhores abordagens para seu uso clínico. Adicionalmente, os potenciais efeitos adversos da cetamina, como dissociação, aumento da pressão arterial e os efeitos neurotóxicos a longo prazo, levantam preocupações sobre sua aplicação clínica em larga escala (Short et al., 2018)..

## **2 JUSTIFICATIVA**

A justificativa para a realização desta revisão integrativa está na crescente demanda por tratamentos alternativos e eficazes para a depressão resistente. A cetamina apresenta um grande potencial, mas ainda carece de uma avaliação detalhada de sua eficácia, dos mecanismos envolvidos e dos riscos associados ao seu uso (Anand, 2023). Ao consolidar os estudos existentes, este artigo visa avaliar o uso e a eficácia de cetamina no tratamento do transtorno depressivo maior resistente em adultos. A partir de então, espera-se que os resultados desta revisão contribuam para uma compreensão mais profunda dos benefícios e limitações do fármaco, além de fornecer informações relevantes para a prática clínica e para futuras pesquisas na área.

## **3 METODOLOGIA**

A presente revisão integrativa foi conduzida utilizando a estratégia PICO para estruturar a questão de pesquisa e orientar a busca e análise da literatura relevante. O modelo PICO foi escolhido devido à sua capacidade de fornecer uma abordagem sistemática e clara para avaliar intervenções terapêuticas.

Questão de Pesquisa PICO:

P (População): Adultos diagnosticados com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento.

I (Intervenção): Utilização da Cetamina (em suas diferentes formas de administração, como intravenosa ou intranasal).

C (Comparação): Comparação com tratamentos convencionais para depressão resistente, como antidepressivos tradicionais ou placebo (se aplicável).

O (Desfecho): Eficácia no alívio dos sintomas de depressão, medidas de segurança (efeitos adversos) e qualidade de vida dos pacientes.

**Critérios de Inclusão e Exclusão:** A seleção dos estudos foi baseada nos seguintes critérios de inclusão: Estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados e estudos observacionais que investigaram o uso de Cetamina no tratamento de adultos com depressão resistente; Estudos que avaliaram a eficácia da Cetamina em termos de redução de sintomas depressivos, utilizando escalas de avaliação como a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) ou a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS); Estudos que relataram dados sobre os efeitos adversos associados ao uso de Cetamina em pacientes com depressão resistente e publicações em inglês, espanhol e português, de 2010 a 2025.

Os critérios de exclusão foram: Estudos que investigaram a Cetamina em pacientes com depressão não resistente ou em crianças/adolescentes; Estudos que não apresentaram dados sobre a eficácia ou segurança da Cetamina e artigos incompletos, de revisão narrativa, editoriais e cartas ao editor.

A busca por artigos foi realizada em bases de dados eletrônicos relevantes, incluindo PubMed, Lilacs, Scielo, BVS e Medline, utilizando os seguintes descritores: “ketamine”, “treatment-resistant depression”, “efficacy”, “adverse effects”, “clinical trials” e suas variações através do operador booleano “AND”. Os artigos selecionados foram avaliados pela sua relevância e qualidade metodológica, com ênfase em estudos que abordassem a eficácia da Cetamina na redução dos sintomas depressivos, bem como a segurança do seu uso.

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas. Primeiramente, os títulos e resumos dos estudos encontrados nas buscas iniciais foram analisados para

determinar sua pertinência. Em seguida, os textos completos dos artigos selecionados foram avaliados de forma independente por dois revisores para confirmar a elegibilidade dos estudos de acordo com os critérios estabelecidos. Em caso de discordância entre os revisores, uma terceira pessoa foi consultada para resolução.

Os dados extraídos dos artigos incluíram informações sobre os protocolos de administração de Cetamina, dosagens utilizadas, duração do tratamento, efeitos terapêuticos observados, efeitos adversos e qualidade metodológica dos estudos. A análise dos estudos foi realizada de forma qualitativa, considerando os resultados dos desfechos principais (eficácia e segurança) e a heterogeneidade dos protocolos de tratamento. A seleção dos estudos foi guiada pelas diretrizes do fluxograma PRISMA (Figura 1).

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

A coleta de artigos foi realizada por meio do acesso direto às bases de dados. Após a triagem inicial, 500 artigos foram identificados. Destes, 480 foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos, resultando em um corpus final de 20 estudos analisados.

Diversos estudos recentes têm investigado a eficácia da cetamina no tratamento da depressão resistente. Estudos como o de Glue et al. (2024) e Pattanaseri et al. (2024) demonstraram resultados promissores, indicando eficácia significativa da cetamina em comparação com tratamentos convencionais. Glue et al. (2024) realizaram um estudo duplo-cego e controlado por placebo com comprimidos de cetamina de liberação prolongada, mostrando eficácia clínica relevante em pacientes com depressão resistente.

Um estudo piloto randomizado controlado envolvendo infusões intravenosas diárias de cetamina ao longo de três dias sugeriram que a administração repetida pode ser mais eficaz do que uma única infusão, promovendo um efeito antidepressivo duradouro e consistente. Esse estudo é relevante por sugerir um protocolo alternativo com potencial para melhorar a resposta terapêutica em pacientes refratários (Pattanaseri et al., 2024).

A infusão intravenosa de cetamina promove uma redução significativa dos sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente (Marcantoni et al.,

2020). De maneira semelhante, Nikolin (2023) confirmou a eficácia da cetamina no tratamento da depressão maior por meio de uma meta-análise que incluiu 49 ensaios clínicos randomizados, totalizando 3.299 participantes. Os resultados mostraram que a cetamina além de proporcionar uma redução significativa nos sintomas depressivos também apresenta uma superioridade em termos de eficácia quando comparada aos tratamentos convencionais, especialmente na forma racêmica e em doses mais altas.

Estudos adicionais, como o de Zolghadriha (2024), avaliaram os efeitos rápidos e sustentados da cetamina em pacientes com ideação suicida, demonstrando que o tratamento é particularmente útil em cenários de emergência psiquiátrica. Outros estudos, como o de Lineham et al. (2024), exploraram preditores de resposta em adolescentes com depressão resistente, sugerindo que fatores individuais podem influenciar a eficácia do tratamento.

Estudos que compararam o uso da cetamina com a eletroconvulsoterapia (ECT) para depressão resistente, indicaram que, embora a cetamina seja menos eficaz em termos absolutos, ela oferece benefícios consideráveis em relação à rapidez de resposta e menor risco de efeitos adversos graves. Nesse sentido, observou-se que os pacientes que receberam ECT relataram efeitos como amnésia e dores musculares, enquanto os tratados com cetamina apresentaram apenas sintomas dissociativos, como sensação de despersonalização ou desrealização. Embora esses efeitos dissociativos possam ser desagradáveis, eles geralmente são transitórios e menos intensos do que os efeitos cognitivos associados à ECT. (Kumar et al., 2024).

Por fim, o estudo de Steffens et al. (2024) abordou a aplicação da cetamina em adultos mais velhos com depressão resistente, destacando que essa população pode apresentar respostas diferenciadas devido a comorbidades e maior vulnerabilidade a efeitos adversos.

A literatura analisada evidencia que a cetamina, especialmente por meio de infusões intravenosas, tem mostrado eficácia significativa no tratamento da depressão resistente. Contudo, questões relacionadas à padronização de protocolos, identificação de preditores de resposta e minimização de efeitos adversos permanecem como desafios importantes a serem enfrentados.

Contudo, a cetamina demonstrou um efeito antidepressivo rápido e sustentado em diversos estudos. Zolghadriha (2024) investigou os efeitos rápidos da cetamina intravenosa em pacientes com depressão resistente e ideação suicida, relatando uma melhora significativa e duradoura nos sintomas depressivos. Além disso, estudos como os de Fava et al. (2020) e Colleen Loo et al. (2023) destacaram a eficácia da cetamina em reduzir sintomas depressivos ao longo de um período de tratamento controlado.

A cetamina é eficaz na redução dos sintomas depressivos com efeitos que podem durar semanas após a administração, o que é particularmente relevante para pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais (Nikolin, 2023). Além disso, Katz et al. (2021) relataram que o uso de escetamina, um enantiômero da cetamina aplicável em spray nasal, mostrou-se eficaz na redução dos sintomas depressivos em um período curto de tempo, especialmente em pacientes com risco elevado de suicídio.

Loo et al. (2023) investigaram os efeitos da administração subcutânea repetida de cetamina durante quatro semanas, observando que o tratamento proporcionou uma melhora substancial dos sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente. Esses achados são consistentes com os resultados obtidos em outros estudos que avaliaram infusões intravenosas, reforçando a eficácia da cetamina independentemente da via de administração (Berman et al., 2010).

Estudos de revisão sistemática e meta-análise, como os de Nikolin (2023) e Marcantoni et al. (2020), também reforçam a evidência de que a cetamina pode proporcionar alívio significativo dos sintomas depressivos em um curto período de tempo. Essa rapidez de resposta é especialmente relevante para pacientes que apresentam risco iminente de suicídio, como demonstrado por Zolghadriha (2024).

Sendo assim, a utilização de cetamina para o tratamento de depressão resistente tem sido marcada por uma diversidade de protocolos terapêuticos, abordagens clínicas e formas de administração. Esses diferentes esquemas têm sido explorados em uma série de estudos clínicos que investigam a dose ideal, a frequência de administração e os métodos mais eficazes para maximizar os benefícios terapêuticos enquanto minimizam os efeitos adversos (Dias et al., 2022). A escolha do protocolo

de administração da cetamina depende de uma série de fatores, incluindo a resposta individual dos pacientes, o tipo de depressão resistente e as comorbidades associadas.

Estudos como o de Fava et al. (2020) e Loo et al. (2023) exploraram diferentes protocolos de dosagem e formas de administração da cetamina, com foco em infusões intravenosas, comprimidos de liberação prolongada e sprays nasais. A infusão intravenosa de cetamina tem demonstrado resultados rápidos, com pacientes frequentemente apresentando melhorias significativas nos sintomas depressivos dentro de horas após a infusão (Fava et al., 2020). No entanto, a durabilidade dos efeitos da infusão intravenosa pode ser limitada, com a necessidade de repetições periódicas para manter os efeitos antidepressivos. Dessa forma, a estratégia de administração repetida, especialmente com infusões de cetamina, tem mostrado benefícios no prolongamento dos efeitos terapêuticos (Dean et al., 2021).

Em contraste, o uso de comprimidos de cetamina de liberação prolongada, como demonstrado por Glue et al. (2024), tem mostrado vantagens em termos de manutenção dos efeitos terapêuticos por períodos mais longos, mesmo que o início de ação seja mais lento. Essa modalidade pode ser vantajosa em ambientes ambulatoriais, onde os pacientes podem não ter acesso fácil ao ambiente hospitalar para infusões intravenosas repetidas. Estudos, como o de Marcantoni et al. (2020), sugerem que esses comprimidos são eficazes no controle dos sintomas ao longo de semanas, proporcionando alívio mais contínuo e reduzindo a necessidade de visitas frequentes ao hospital.

O uso do spray nasal de esketamina, uma forma mais recente de administração, tem sido amplamente estudado e vem apresentando resultados promissores. A esketamina nasal já foi aprovada em diversos países. Nos Estados Unidos, país onde é comercializada sob o nome de Spravato, por exemplo, a Food and Drug Administration (FDA) autorizou o uso do spray nasal de esketamina para adultos com transtorno depressivo maior que não responderam adequadamente a outros antidepressivos, . No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o medicamento em novembro de 2020 para casos de depressão resistente ao tratamento e para redução rápida dos sintomas em pacientes com ideação suicida aguda. Essa administração possui uma ação rápida e eficaz, especialmente em

pacientes com risco elevado de suicídio, apresentando a vantagem de ser uma opção de tratamento menos invasiva, com menos necessidade de visitas clínicas frequentes em comparação com a administração intravenosa (Katz et al., 2021; Loo et al, 2023).

Além das diferentes formas de administração, os protocolos de dosagem também variam significativamente entre os estudos. O estudo de Fava et al. (2020) investigou o efeito de diferentes doses de cetamina, desde doses menores, associadas a menores efeitos colaterais, até doses mais altas, que proporcionaram uma resposta terapêutica mais rápida, mas com um risco aumentado de efeitos adversos. A personalização das doses tem se mostrado uma abordagem fundamental, pois a tolerância individual à cetamina pode influenciar a eficácia e os efeitos adversos. Nesse sentido, a adaptação da dosagem à resposta clínica de cada paciente é uma das estratégias mais investigadas para otimizar os resultados terapêuticos.

Outro fator relevante na escolha do protocolo de tratamento é a frequência das administrações. Estudos indicam que a repetição das infusões intravenosas pode ser necessária para manter a eficácia terapêutica a longo prazo. Loo et al. (2023) investigaram a administração subcutânea repetida de cetamina durante quatro semanas, demonstrando que, quando administrada repetidamente, a cetamina pode proporcionar uma melhora substancial dos sintomas, que se mantém por semanas após o término do tratamento. A combinação de doses mais baixas com uma maior frequência de administração tem se mostrado eficaz, permitindo que os pacientes experimentem alívio contínuo sem os efeitos colaterais intensos das doses únicas mais altas (Zanos; Gould, 2018).

Embora a cetamina tenha mostrado ser uma alternativa eficaz no tratamento da depressão resistente, seu uso não está isento de potenciais efeitos adversos. Esses efeitos podem variar em intensidade e duração dependendo da via de administração, da dosagem e da frequência do tratamento (Murrough et al., 2013). Por isso, a compreensão desses riscos é essencial para otimizar o tratamento e garantir a segurança dos pacientes.

O uso de esketamina nasal em comparação com o placebo, revelou efeitos adversos comuns, como dissociação e aumento temporário da pressão arterial. A dissociação, que é caracterizada por uma sensação de desconexão da realidade, é

um efeito colateral frequentemente relatado em pacientes que utilizam cetamina. Embora seja considerado temporário e geralmente desapareça logo após a administração, esse efeito pode ser desconfortável para alguns pacientes e deve ser monitorado de perto, especialmente em pacientes com histórico de transtornos psicóticos ou sensibilidade a alterações no estado mental (Katz et al., 2021).

Além da dissociação, o aumento da pressão arterial também foi observado com maior frequência em pacientes tratados com esketamina nasal, como destacado por Katz et al. (2021). Esse aumento é geralmente transitório e ocorre durante ou logo após a administração, mas é uma preocupação importante, especialmente para pacientes com hipertensão não controlada ou problemas cardíacos. A monitorização da pressão arterial antes, durante e após a administração de cetamina é uma prática recomendada para minimizar os riscos associados a esse efeito.

Em relação ao uso prolongado de cetamina, estudos como o de Cheolmin Shin e Yong Ku Kim (2020) apontam a necessidade de cautela devido aos efeitos neurocognitivos adversos que podem surgir com o uso repetido da substância. Esses efeitos incluem comprometimento da memória de curto prazo, dificuldades de concentração e alterações na percepção sensorial. Embora esses efeitos sejam geralmente reversíveis após a interrupção do tratamento, a preocupação com os impactos cognitivos a longo prazo é significativa, especialmente em tratamentos que envolvem o uso contínuo de cetamina, como no caso de infusões repetidas.

Além dos efeitos neurocognitivos, outro risco associado ao uso prolongado de cetamina é o potencial para abuso e dependência. A cetamina, especialmente quando administrada em altas doses, tem propriedades dissociativas e alucinógenas que podem levar a um uso recreativo. Isso pode ser um fator de risco em pacientes com histórico de abuso de substâncias (Dias et al., 2022). A dependência de cetamina, embora menos comum, pode ocorrer em contextos de administração inadequada ou abuso.

Estudos como os de Marcantoni et al. (2020) também alertam para a possibilidade de efeitos adversos relacionados à função hepática. A cetamina é metabolizada no fígado, e, em alguns casos, seu uso repetido pode sobrecarregar a função hepática, especialmente em pacientes com condições pré-existentes, como hepatite ou cirrose.

Monitoramento regular das funções hepáticas é, portanto, aconselhado para pacientes que recebem tratamentos com cetamina a longo prazo.

Adicionalmente, os efeitos adversos psiquiátricos também não devem ser subestimados. A cetamina tem sido associada a sintomas psicóticos em pacientes com predisposição a transtornos psiquiátricos, como psicose ou esquizofrenia. Embora a dissociação seja um efeito transitório em muitos pacientes, ela pode agravar quadros de transtornos psicóticos em pacientes suscetíveis. A literatura sugere que o uso de cetamina em indivíduos com histórico de doenças psicóticas ou com risco de psicose deve ser feito com extremo cuidado e apenas sob vigilância médica rigorosa (Berman et al., 2010). Em termos de efeitos a longo prazo, ainda há incertezas quanto à segurança da cetamina para o tratamento contínuo da depressão resistente.

Logo, as diretrizes clínicas para o uso de cetamina no tratamento da depressão resistente têm evoluído de forma gradual, com o crescente reconhecimento do potencial terapêutico dessa substância, especialmente em casos refratários aos tratamentos convencionais. A cetamina tem sido considerada uma alternativa promissora devido aos seus efeitos rápidos e à possibilidade de alívio dos sintomas em pacientes com depressão resistente que não respondem aos antidepressivos tradicionais (Murrough et al., 2013).

Estudos como o de Harmer et al. (2017) propõem novas perspectivas para o tratamento da depressão, sugerindo que a cetamina possa desempenhar um papel crucial em pacientes que não obtêm resposta de tratamentos convencionais, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e os antidepressivos tricíclicos. A cetamina não apenas apresenta um efeito antidepressivo rápido, mas também pode atuar em mecanismos neurobiológicos distintos dos antidepressivos tradicionais, o que pode ser uma vantagem para aqueles que não respondem aos tratamentos convencionais (Harmer et al., 2017).

A utilização da cetamina, no entanto, é recomendada apenas como parte de um protocolo terapêutico supervisionado, uma vez que, embora promissores, os efeitos de longo prazo ainda são objeto de estudo. As diretrizes clínicas, tanto em nível nacional quanto internacional, têm começado a incluir a cetamina como uma opção de tratamento complementar, mas ressaltam que a sua administração deve ser

realizada em ambientes controlados, com monitoramento constante dos efeitos adversos, como os relacionados à pressão arterial e efeitos neurocognitivos, como mencionado anteriormente (Anand et al., 2023).

Estudos como o de Steffens et al. (2024) destacam a importância de protocolos personalizados para grupos específicos, como os idosos. Pacientes mais velhos podem apresentar uma resposta diferente à cetamina devido a fatores como comorbidades, uso concomitante de múltiplos medicamentos e maior sensibilidade aos efeitos adversos. As diretrizes clínicas sugerem que, para essa população, o tratamento com cetamina deve ser cuidadosamente adaptado e monitorado, levando em consideração a condição física do paciente e a possibilidade de interações medicamentosas.

Além disso, algumas diretrizes sugerem que a cetamina seja usada em um formato combinado, com terapias psicológicas ou farmacológicas convencionais. A combinação de tratamentos pode ajudar a maximizar os benefícios, abordando tanto os aspectos neuroquímicos da depressão quanto os fatores psicossociais que contribuem para o quadro clínico do paciente. A introdução de tratamentos baseados em cetamina nas diretrizes clínicas também exige a atualização contínua das melhores práticas para o monitoramento e avaliação dos resultados (Dean et al., 2021).

As recomendações atuais incluem a realização de avaliações regulares da eficácia do tratamento e a identificação precoce de potenciais efeitos adversos, para que ajustes possam ser feitos de maneira ágil. A recomendação geral é que a cetamina seja administrada inicialmente sob forma intravenosa em um ambiente clínico, para permitir uma observação detalhada dos efeitos imediatos.

## **5 CONCLUSÃO**

A utilização da cetamina no tratamento da depressão resistente tem se mostrado uma alternativa promissora, especialmente devido à sua capacidade de proporcionar um alívio rápido e eficaz dos sintomas em pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais. Os estudos revisados neste artigo indicam que a cetamina, em suas diferentes formas de administração, como infusões intravenosas, spray nasal e comprimidos de liberação prolongada, tem mostrado eficácia

significativa no alívio da depressão resistente, com uma resposta rápida e, em muitos casos, duradoura.

No entanto, apesar dos resultados positivos, a terapia com cetamina não está isenta de riscos. Efeitos adversos como dissociação, aumento da pressão arterial e complicações neurocognitivas necessitam de atenção e monitoramento rigoroso, especialmente em tratamentos prolongados. Além disso, embora a cetamina ofereça benefícios consideráveis para os pacientes refratários, a padronização dos protocolos de tratamento, a identificação de preditores de resposta e o gerenciamento de efeitos adversos ainda representam desafios importantes que precisam ser superados.

As diretrizes clínicas atuais reconhecem o potencial da cetamina como um tratamento complementar, mas enfatizam a necessidade de um protocolo bem estruturado, supervisionado e individualizado, particularmente para grupos específicos, como idosos ou pacientes com comorbidades. A pesquisa contínua e o aprimoramento dos métodos de administração e dosagem são essenciais para otimizar os resultados clínicos e minimizar riscos.

Em suma, a cetamina representa uma alternativa terapêutica inovadora para o tratamento da depressão resistente, mas seu uso clínico ainda requer cautela, mais estudos e uma abordagem personalizada para garantir sua eficácia e segurança a longo prazo. A consolidação de protocolos mais claros e a contínua avaliação da literatura científica certamente contribuirão para um maior entendimento do papel da cetamina no tratamento da depressão resistente, beneficiando pacientes que, até então, não encontravam soluções eficazes.

## 6 REFERÊNCIAS

ANAND, Anil; et al. Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression. *American Journal of Psychiatry*, [S.l.], v. 180, n. 7, p. 635-643, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37224232/>. Acesso em: 02 abr. 2025.

BERMAN, Robert M.; CAPPIELLO, Angela; ANAND, Amit; OREN, Dan A.; HENINGER, George R.; CHARNEY, Dennis S.; KRYSTAL, John H. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, v. 57, n. 3, p. 337-344, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10686270>. Acesso em: 29 mar. 2025.

BRUTON, L L.; HILAL-DANDAN, R. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2018. E-book. p.480. ISBN 9788580556155. Acesso em: 18 abr. 2025.

DEAN, R. L. et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2021, n. 11, 12 set. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34510411/>. Acesso em: 01 abr. 2025.

DIAS, G.; et al. Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de psiquiatria*, [S.l.], v. 71, n. 3, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/KXyvRwryMfHTVMRDHBM7zN/>. Acesso em: 05 abr. 2025.

FAVA, Maurizio; et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive in treatment-resistant depression. *Molecular Psychiatry*, 25: 1592-1603, 2020. Disponível em: [doi.org/10.1038/s41280-018-02565](https://doi.org/10.1038/s41280-018-02565). Acesso em: 01 mar. 2025.

GLUE, Paul; et al. Extended release ketamine tablets for treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled phase 2 trial. *Nature medicine*, v. 30, p. 2004-2009, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38914860/>. Acesso em: 04 abr. 2025.

HARMER, Catherine J.; et al. How do antidepressants work. New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*, [S.l.], v. 4, n. 5, p. 409-418, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153641/>. Acesso em: 01 abr. 2025.

KATZ, R.; et al. Benefit-risk assessment of esketamine nasal spray vs placebo in treatment-resistant depression. *Clinical pharmacology & therapeutics*, [S.l.], v. 109, n. 02, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860422/>. Acesso em: 03 mar. 2025.

KUMAR, M; et al. Ketamine vs electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, [S.l.], v. 7, n. 6, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38916891/>. Acesso em: 02 mar. 2025.

LINEHAM, Alice; et al. Exploring predictors of ketamine response in adolescent treatment-resistant depression. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, [S.l.], v. 34, p. 73-79, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38170185/>. Acesso em: 29 fev. 2025.

LOO, Colleen; et al. Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomized double-blind active controlled trial. *The british journal of Psychiatry*, [S.l.], v. 223, p. 533-541, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38108319/>. Acesso em: 21 fev. 2025.

MARCANTONI, Julia; et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment-resistant depression: January 2009 - January 2019. *Journal of Affective Disorders*, [S.l.], v. 227, p. 831-841, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065824/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

MURROUGH, James W.; IOSIFESCU, Dan V.; CHANG, Lin; VOROS, Gabor; KAPLAN, Leslie; LIEBERMAN, Jeffrey A.; CHARNEY, Dennis S. Ketamine for treatment-resistant depression: A randomized controlled trial. *Psychiatry Research*, v. 207, n. 3, p. 113-119, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.10.019>. Acesso em: 23 fev. 2025.

NIKOLIN, S. Ketamine for the treatment of major depression: a systematic review and meta-analysis. *Eclinicalmedicine*, [S.l.], v. 62, p. 102127, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37593223/>. Acesso em: 23 fev. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Relatório Mundial de Saúde Mental: Transformando a Saúde Mental para Todos. Genebra: OMS, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>. Acesso em: 01 mar. 2025.

PATTANASERI, Chanin; LORTRAKUL, L.; et al. A randomized controlled pilot study of daily intravenous ketamine over three days for treatment-resistant depression. *BMC Psychiatry*, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 1-9, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39026266/>. Acesso em: 02 mar. 2025.

RITTER, James M. Rang & Dale Farmacologia. 9. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2020. E-book. p.535. ISBN 9788595157255. Acesso em: 18 abr. 2025.

SHIN, Cheolmin; KIM, Yong Ku. Ketamine in major depressive disorder: mechanisms and future perspectives. *Korean neuropsychiatric association*, [S.l.], v. 11, p. 580289, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7113176/>. Acesso em: 07 mar. 2025.

SHORT, B.; FONG, J.; LOO, C. K.; MARTIN, D. Ketamine for depression: Advances in clinical treatment, rapid-acting antidepressants, and neurobiological mechanisms. *Current Psychiatry Reports*, v. 20, n. 12, p. 1-9, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10500612/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

STEFFENS, David C.; et al. Treatment-resistant depression in older adults. *The New England Journal of Medicine*, [S.l.], v. 9, p. 390-630, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38354142/>. Acesso em: 01 abr. 2025.

ZANOS, P. et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, v. 533, n. 7604, p. 481–486, maio 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144355/>. Acesso em: 05 abr. 2025.

ZOLGHADRIHA, Ahmad. Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized clinical trial. *BMC psychiatry*, [S.l.], v. 24, p. 341, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38714931/>. Acesso em: 21 mar. 2025.

ZANOS, P.; GOULD, T. D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*, v. 23, n. 4, p. 801–811, 13 mar. 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5999402/>. Acesso em: 18 abr. 2025

## ANEXO I

Condições para submissão:

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor". O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF. Onde disponível, os URLs para as referências foram fornecidos. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.

Diretrizes para Autores:

As normas para formatação e preparação de originais são: - Máximo de 20 páginas; - Máximo de 8 autores; - Fonte Verdana tamanho 12, espaçamento entre linhas 1,5; - Figuras, Tabelas e Tabelas devem aparecer junto ao texto, editáveis, em fonte 10, tanto para o conteúdo quanto para o título (que deve vir logo acima dos elementos) e fonte (que deve vir logo abaixo do elemento gráfico). - Título em português, inglês e espanhol no início do arquivo, com fonte 14; - Resumo e palavras-chave com espaçamento simples, logo abaixo do título;

Esta revista adota como política editorial como diretrizes de boas práticas de publicação científica da Associação Nacional de Pesquisa e Pós-Graduação em Administração (ANPAD), disponível em: [http://www.anpad.org.br/diversos/boas\\_praticas.pdf](http://www.anpad.org.br/diversos/boas_praticas.pdf)