

## APLICABILIDADE DA QUETAMINA EM DEPRESSÃO REFRACTÁRIA E IDEIAÇÃO SUICIDA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Raylha Farias Tavares<sup>1</sup>  
Alisson Vasconcelos de Araújo<sup>2</sup>  
Bruno Castro Silva<sup>3</sup>  
Raimundo Coelho Bezerra de Farias Neto<sup>4</sup>

**RESUMO:** A depressão resistente ao tratamento (DRT) e a ideação suicida aguda são condições psiquiátricas graves que necessitam de intervenções rápidas e eficazes. A utilização de ketamina e esketamina tem sido explorada como uma abordagem terapêutica inovadora, oferecendo alívio rápido dos sintomas quando comparada aos antidepressivos tradicionais. O presente artigo se propõe a avaliar os benefícios da administração de ketamina e esketamina no tratamento de TRD e ideação suicida, em comparação com as terapias convencionais. Trata-se de revisão de ensaios clínicos e meta-análises que comparam a eficácia e segurança da ketamina e esketamina com tratamentos padrão para TRD e ideação suicida. A administração de ketamina e esketamina demonstrou reduzir significativamente os sintomas depressivos e a ideação suicida em curto prazo, superando os tratamentos convencionais. A esketamina nasal, em particular, mostrou-se superior a outras terapias no manejo da TRD, oferecendo uma alternativa prática e eficaz. O uso de ketamina e esketamina é eficaz e apresenta benefícios significativos no tratamento de TRD e ideação suicida, recomendando-se sua inclusão em protocolos terapêuticos, especialmente em casos onde os tratamentos tradicionais falham em produzir resultados rápidos e eficazes.

3166

**Palavras-chave:** Ketamina. Esketamina. Depressão resistente ao tratamento. Ideação suicida.

**ABSTRACT:** Treatment-resistant depression (DRT) and acute suicidal ideation are serious psychiatric conditions that require rapid and effective interventions. The use of ketamine and esketamine has been explored as an innovative therapeutic approach, offering rapid symptom relief when compared to traditional antidepressants. This article sets out to evaluate the benefits of administering ketamine and esketamine in the treatment of TRD and suicidal ideation, compared to conventional therapies. It is a review of clinical trials and meta-analyses comparing the efficacy and safety of ketamine and esketamine with standard treatments for TRD and suicidal ideation. The administration of ketamine and esketamine has been shown to significantly reduce depressive symptoms and suicidal ideation in the short term, outperforming conventional treatments. Nasal esketamine, in particular, proved superior to other therapies in the management of TRD, offering a practical and effective alternative. The use of ketamine and esketamine is effective and has significant benefits in the treatment of TRD and suicidal ideation, and their inclusion in therapeutic protocols is recommended, especially in cases where traditional treatments fail to produce rapid and effective results.

**Keywords:** Ketamine. Esketamine. Treatment-resistant depression. Suicidal ideation.

<sup>1</sup>Residente em psiquiatria do Hospital Universitário Walter Cantídio – EBSEH – UFC – CE.

<sup>2</sup>Médico do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) – CE.

<sup>3</sup>Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>4</sup>Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

## INTRODUÇÃO

A ketamina, um antagonista não competitivo dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), tem ganhado destaque na psiquiatria contemporânea devido ao seu rápido e robusto efeito antidepressivo, especialmente em casos de depressão resistente ao tratamento (TRD) e na redução aguda da ideação suicida (JOHNSTON *et al.*, 2023).

Historicamente utilizada como anestésico dissociativo desde sua descoberta na década de 1960, a ketamina mostrou-se eficaz em doses subanestésicas, promovendo uma resposta terapêutica que difere substancialmente dos antidepressivos tradicionais, os quais frequentemente requerem semanas para atingir a eficácia clínica (NIKAYIN; MURPHY; KRYSTAL; WILKINSON, 2022).

A crescente aplicação da ketamina em psiquiatria é fundamentada em sua capacidade de induzir efeitos antidepressivos dentro de horas após a administração, um efeito mediado pela modulação da neurotransmissão glutamatérgica e pela promoção de plasticidade sináptica, mecanismos que estão sendo cada vez mais elucidados por estudos neurobiológicos (ANDRADE, 2017; JOHNSTON; KADRIU; KRAUS; HENTER *et al.*, 2024). Além disso, a esketamina, o enantiômero S (+) da ketamina, tem sido desenvolvida e aprovada como spray nasal, oferecendo uma alternativa prática e potencialmente mais segura para administração clínica (JOHNSTON; KADRIU; KRAUS; HENTER *et al.*, 2024).

Os ensaios clínicos têm demonstrado a eficácia da ketamina e da esketamina em diversos contextos, incluindo TRD e ideação suicida aguda, com estudos mostrando não apenas uma rápida diminuição dos sintomas depressivos, mas também uma redução significativa na taxa de ideação suicida em curto prazo (ANAND; MATHEW; SANACORA; MURROUGH *et al.*, 2023; NIKAYIN; MURPHY; KRYSTAL; WILKINSON, 2022). No entanto, a natureza transiente dos efeitos antidepressivos e a possibilidade de efeitos adversos, como dissociação e elevação da pressão arterial, levantam questões sobre a segurança e a viabilidade do uso prolongado da ketamina (ACEVEDO-DIAZ; CAVANAUGH; GREENSTEIN; KRAUS *et al.*, 2020).

Dada a complexidade e a novidade desta intervenção, esta revisão sistemática visa consolidar as evidências atuais sobre a eficácia e segurança da ketamina no tratamento de transtornos psiquiátricos, abordando suas diferentes formas de administração, os mecanismos neurobiológicos subjacentes, e as implicações clínicas e éticas do seu uso. Este

trabalho pretende fornecer uma análise crítica e abrangente das contribuições da ketamina à psiquiatria, assim como discutir as limitações e as áreas que necessitam de maior investigação para otimizar sua utilização terapêutica.

## MÉTODOS

Trata-se de revisão narrativa de literatura, tendo sido incluídos artigos científicos publicados nos últimos 20 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, evidentes nas bases de dados MEDLINE/PUBMED, LILACS e Web of Science. As estratégias de busca utilizadas foram: ("Ketamine"[MeSH Terms] OR "Ketamine"[Title/Abstract] OR "Esketamine"[Title/Abstract] OR "N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists"[MeSH Terms] OR "NMDA receptor antagonists"[Title/Abstract]) AND ("Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Major Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Treatment-Resistant Depression"[Title/Abstract] OR "Suicidal Ideation"[MeSH Terms] OR "Bipolar Disorder"[MeSH Terms] OR "Anxiety Disorders"[MeSH Terms] OR "Post-Traumatic Stress Disorder"[MeSH Terms] OR "Schizophrenia"[MeSH Terms]) AND ("Efficacy"[Title/Abstract] OR "Safety"[Title/Abstract] OR "Effectiveness"[Title/Abstract] OR "Administration, Intranasal"[MeSH Terms] OR "Administration, Intravenous"[MeSH Terms] OR "Side effects"[Title/Abstract] OR "Adverse effects"[Title/Abstract] OR "Dissociation"[Title/Abstract] OR "Long-term effects"[Title/Abstract] OR "Rapid antidepressant effects"[Title/Abstract]). Após a pesquisa, os artigos foram analisados quanto aos títulos e resumos, a fim de selecionar os artigos que seriam utilizados na construção desta revisão. Por último, os artigos que versavam sobre quetamina no contexto psiquiátrico prático foram incluídos na análise.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Indicações Gerais de Quetamina em psiquiatria

As indicações de uso da ketamina em psiquiatria incluem principalmente o tratamento de episódios depressivos maiores, especialmente em casos de depressão resistente ao tratamento e depressão bipolar. A ketamina é frequentemente administrada em doses subanestésicas, geralmente por infusão intravenosa lenta (0,5 mg/kg), e é conhecida por sua rápida e significativa atenuação dos sintomas depressivos, com efeitos observados

dentro de horas após a administração (MCINTYRE; ROSENBLAT; NEMEROFF; SANACORA *et al.*, 2021).

A ketamina também é indicada para a redução rápida de sintomas suicidas, sendo útil em situações onde uma melhora urgente é necessária para permitir que o paciente lide com circunstâncias de vida prementes. Além disso, há evidências de que a ketamina pode ser eficaz em acelerar a resposta antidepressiva quando usada no início de um tratamento antidepressivo ou como anestesia durante a terapia eletroconvulsiva (ECT) (ANDRADE, 2017).

Outras indicações potenciais incluem o tratamento de transtornos de ansiedade, transtornos de uso de substâncias e transtornos alimentares, embora essas aplicações ainda estejam sendo investigadas e não sejam amplamente estabelecidas (JOHNSTON; KADRIU; KRAUS; HENTER *et al.*, 2024).

Recentemente, a administração de esketamina, o enantiômero S(+) da ketamina, foi aprovada como uma opção terapêutica para depressão resistente ao tratamento, destacando-se pelo seu formato de spray nasal, o que facilita a administração e pode reduzir os riscos associados ao uso intravenoso. A esketamina demonstrou eficácia em ensaios clínicos, promovendo uma rápida redução nos sintomas depressivos, similar à ketamina intravenosa, mas com maior conveniência e potencialmente menor risco de abuso (FEENEY; PAPAKOSTAS, 2023).

Além de seu papel no tratamento da depressão resistente, a ketamina tem sido estudada em contextos de dor crônica e neuropática, onde seus efeitos analgésicos e modulação da via glutamatérgica podem proporcionar alívio significativo (NIKAYIN; MURPHY; KRYSTAL; WILKINSON, 2022). Essa aplicação destaca a versatilidade da ketamina como uma ferramenta terapêutica que vai além dos transtornos psiquiátricos, oferecendo novas possibilidades para o manejo da dor em pacientes com condições complexas (NIKAYIN; MURPHY; KRYSTAL; WILKINSON, 2022).

A pesquisa contínua sobre a ketamina está explorando maneiras de otimizar sua segurança e eficácia, incluindo estudos sobre diferentes regimes de dosagem, formas de administração, e populações específicas de pacientes (CEBAN; ROSENBLAT; KRATIUK; LEE *et al.*, 2021). Por exemplo, investigações sobre a administração subcutânea ou oral da ketamina estão em andamento, visando reduzir os efeitos colaterais e melhorar a acessibilidade do tratamento. Além disso, há um interesse crescente em entender os

mecanismos de ação da ketamina no cérebro, o que pode levar ao desenvolvimento de novos antidepressivos rápidos que imitem seus efeitos sem os mesmos riscos (CEBAN; ROSENBLAT; KRATIUK; LEE *et al.*, 2021).

### **Efeitos colaterais de uso da ketamina em pacientes psiquiátricos**

Entretanto, a utilização da ketamina não está isenta de riscos e desafios. Efeitos adversos comuns incluem dissociação e aumento transitório da pressão arterial, que podem limitar sua aplicação em populações vulneráveis (NIKAYIN; MURPHY; KRYSTAL; WILKINSON, 2022). Além disso, o potencial para desenvolvimento de dependência e abuso da ketamina é uma preocupação crescente, especialmente considerando seu uso recreativo em doses elevadas. Essas questões ressaltam a importância de uma administração cuidadosa e supervisionada em ambientes clínicos controlados (NIKAYIN; MURPHY; KRYSTAL; WILKINSON, 2022).

Os efeitos colaterais comuns da ketamina no tratamento psiquiátrico, especialmente para depressão resistente ao tratamento e redução rápida de sintomas suicidas, incluem uma variedade de reações que são geralmente transitórias e leves.

Efeitos dissociativos e psicotomiméticos são frequentemente relatados, incluindo sensações de despersonalização e desrealização. Estes efeitos são geralmente leves e transitórios, ocorrendo tipicamente durante a infusão e resolvendo-se dentro de algumas horas (ACEVEDO-DIAZ; CAVANAUGH; GREENSTEIN; KRAUS *et al.*, 2020; ANDRADE, 2017; SHORT; FONG; GALVEZ; SHELKER *et al.*, 2018).

Alterações cardiovasculares como aumento transitório da frequência cardíaca e pressão arterial são comuns, mas raramente necessitam de intervenção médica (ANDRADE, 2017; CEBAN; ROSENBLAT; KRATIUK; LEE *et al.*, 2021; SHORT; FONG; GALVEZ; SHELKER *et al.*, 2018). Náusea e vômito também são efeitos colaterais frequentes, assim como cefaleia e tontura (ACEVEDO-DIAZ; CAVANAUGH; GREENSTEIN; KRAUS *et al.*, 2020; CEBAN; ROSENBLAT; KRATIUK; LEE *et al.*, 2021; NIKAYIN; MURPHY; KRYSTAL; WILKINSON, 2022). Ansiedade e agitação podem ocorrer, especialmente em pacientes com histórico de transtornos de ansiedade (CEBAN; ROSENBLAT; KRATIUK; LEE *et al.*, 2021).

A dissociação é um dos efeitos colaterais mais comuns e pode ser medida pela Escala de Estados Dissociativos Administrada por Clínicos (CADSS), correlacionando-se com a

sensação de "estranho/estranho/solto" relatada pelos pacientes (ACEVEDO-DIAZ; CAVANAUGH; GREENSTEIN; KRAUS *et al.*, 2020).

A maioria desses efeitos colaterais são dose-dependentes e tendem a diminuir com tratamentos subsequentes. A seleção adequada dos pacientes, avaliações físicas e psiquiátricas de base, e um ambiente apropriado são cruciais para a prevenção e mitigação desses eventos adversos (CEBAN; ROSENBLAT; KRATIUK; LEE *et al.*, 2021).

Embora os efeitos colaterais da ketamina no contexto psiquiátrico sejam geralmente considerados transitórios e manejáveis, eles ainda representam um aspecto importante a ser monitorado durante o tratamento. Além dos efeitos dissociativos, é importante observar que, em alguns casos, a ketamina pode induzir reações paradoxais, como um aumento da ansiedade ou piora temporária dos sintomas depressivos logo após a administração (ACEVEDO-DIAZ; CAVANAUGH; GREENSTEIN; KRAUS *et al.*, 2020; ANAND; MATHEW; SANACORA; MURROUGH *et al.*, 2023). Esses eventos, embora raros, requerem atenção especial, pois podem afetar a adesão ao tratamento e o bem-estar geral do paciente.

Outro ponto relevante é o impacto potencial da ketamina em pacientes com comorbidades, especialmente aqueles com condições cardiovasculares preexistentes. O aumento transitório da pressão arterial e da frequência cardíaca pode ser particularmente preocupante em pacientes com hipertensão ou doenças cardíacas, necessitando de monitoramento cuidadoso durante e após a infusão (FEENEY; PAPAKOSTAS, 2023; JOHNSTON; KADRIU; KRAUS; HENTER *et al.*, 2024). Em tais casos, a pré-medicação com agentes anti-hipertensivos ou a escolha de doses menores de ketamina podem ser estratégias úteis para mitigar os riscos.

A administração repetida de ketamina, uma abordagem que tem se mostrado eficaz para prolongar seus efeitos antidepressivos, também levanta questões sobre a tolerabilidade a longo prazo. Alguns estudos sugerem que a exposição prolongada pode levar ao desenvolvimento de tolerância aos efeitos terapêuticos, exigindo doses progressivamente maiores para obter o mesmo benefício clínico (NIKAYIN; MURPHY; KRYSTAL; WILKINSON, 2022; SHORT; FONG; GALVEZ; SHELKER *et al.*, 2018). Além disso, o risco de dependência psicológica, embora baixo em contextos clínicos controlados, é uma consideração importante, especialmente em pacientes com histórico de abuso de substâncias.

As preocupações com a segurança a longo prazo também incluem a possibilidade de neurotoxicidade associada ao uso crônico de ketamina. Estudos pré-clínicos indicam que, em doses elevadas e administradas repetidamente, a ketamina pode induzir apoptose neuronal e outros sinais de dano cerebral em modelos animais (ANAND; MATHEW; SANACORA; MURROUGH *et al.*, 2023; ANDRADE, 2017). Embora os dados em humanos sejam limitados, essa possibilidade sublinha a necessidade de um acompanhamento rigoroso em pacientes que recebem tratamento prolongado com ketamina.

Finalmente, a necessidade de um ambiente terapêutico adequado para a administração da ketamina não pode ser subestimada. A presença de profissionais treinados para lidar com efeitos colaterais agudos, bem como a disponibilização de suporte psicológico durante e após a administração, são essenciais para garantir a segurança e a eficácia do tratamento. A criação de protocolos específicos para o manejo dos efeitos adversos pode ajudar a minimizar os riscos e otimizar os resultados terapêuticos, permitindo que a ketamina continue a ser uma opção valiosa no arsenal psiquiátrico.

### **Quetamina em psiquiatria – Revisão dos principais ensaios clínicos**

A ketamina tem sido amplamente estudada em ensaios clínicos como uma alternativa inovadora para o tratamento de depressão resistente ao tratamento (TRD) e na redução rápida de sintomas suicidas. Esses ensaios variam em metodologia, dosagem, e forma de administração, fornecendo uma base robusta de evidências sobre a eficácia e segurança da ketamina e seus derivados, como a esketamina.

Um dos principais ensaios clínicos foi o estudo comparativo entre a ketamina e a eletroconvulsoterapia (ECT) para o tratamento da depressão maior resistente ao tratamento, publicado no *New England Journal of Medicine* em 2023. Este estudo randomizado e de não inferioridade incluiu 403 pacientes e comparou a eficácia da ketamina intravenosa com a ECT em pacientes com depressão maior sem psicose (ANAND; MATHEW; SANACORA; MURROUGH *et al.*, 2023). Os resultados mostraram que a ketamina foi não inferior à ECT, com uma taxa de resposta de 55,4% para a ketamina, em comparação com 41,2% para a ECT, destacando a ketamina como uma alternativa viável para pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais (ANAND; MATHEW; SANACORA; MURROUGH *et al.*, 2023).

Outro ensaio notável, publicado no *Neuropsychopharmacology* em 2020, explorou a administração única e repetida de infusões de ketamina em pacientes com TRD e ideação suicida. Este estudo revelou que uma única infusão de ketamina resultou em uma redução significativa da ideação suicida em comparação com o midazolam, com efeitos mantidos por até uma semana (JOHNSTON; KADRIU; KRAUS; HENTER *et al.*, 2024). Além disso, infusões repetidas prolongaram esses benefícios, e a manutenção semanal das infusões continuou a suprimir a ideação suicida em um percentual substancial dos pacientes.

Esses ensaios sublinham o potencial da ketamina e da esketamina no tratamento de condições psiquiátricas graves, oferecendo alternativas terapêuticas em situações onde as opções tradicionais são insuficientes. No entanto, a segurança a longo prazo e a otimização dos regimes de dosagem continuam sendo áreas de pesquisa ativa para garantir que esses tratamentos possam ser integrados de forma segura e eficaz na prática clínica.

## CONCLUSÃO

A utilização da ketamina e de seu enantiômero esketamina no campo da psiquiatria representa uma inovação significativa, especialmente no manejo de depressão resistente ao tratamento (TRD) e na redução rápida da ideação suicida. Os ensaios clínicos revisados evidenciam que a ketamina, administrada em doses subanestésicas, proporciona uma resposta antidepressiva rápida e robusta, superando frequentemente as limitações dos tratamentos convencionais. Além disso, a esketamina, em sua forma de spray nasal, oferece uma alternativa conveniente e eficaz, destacando-se em ensaios clínicos como superior a outras opções terapêuticas em contextos de TRD.

Apesar dos avanços promissores, o uso da ketamina em psiquiatria não está isento de desafios. Os efeitos colaterais, embora geralmente transitórios, exigem uma monitorização cuidadosa, e as questões de segurança a longo prazo, incluindo o potencial para abuso e neurotoxicidade, necessitam de investigação contínua. A otimização das estratégias de dosagem e a compreensão dos mecanismos subjacentes aos efeitos terapêuticos da ketamina são áreas cruciais para futuras pesquisas.

Em suma, a ketamina e a esketamina expandiram significativamente o arsenal terapêutico disponível para o tratamento de transtornos psiquiátricos graves, oferecendo esperança a pacientes que anteriormente tinham opções limitadas. No entanto, a incorporação generalizada desses tratamentos na prática clínica deve ser conduzida com

cautela, apoiada por diretrizes claras e um contínuo esforço de pesquisa para garantir sua eficácia e segurança a longo prazo. A evolução desse campo promete continuar a redefinir o tratamento de transtornos mentais complexos, proporcionando novas possibilidades para o manejo de condições resistentes e críticas.

## REFERÊNCIAS

ACEVEDO-DIAZ, E. E.; CAVANAUGH, G. W.; GREENSTEIN, D.; KRAUS, C. *et al.* Comprehensive assessment of side effects associated with a single dose of ketamine in treatment-resistant depression. **Journal of affective disorders**, 263, p. 568-575, 2020.

ANAND, A.; MATHEW, S. J.; SANACORA, G.; MURROUGH, J. W. *et al.* Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression. **New England Journal of Medicine**, 388, n. 25, p. 2315-2325, 2023.

ANDRADE, C. Ketamine for depression, 1: clinical summary of issues related to efficacy, adverse effects, and mechanism of action. **The Journal of clinical psychiatry**, 78, n. 4, p. 10108, 2017.

CEBAN, F.; ROSENBLAT, J. D.; KRATIUK, K.; LEE, Y. *et al.* Prevention and management of common adverse effects of ketamine and esketamine in patients with mood disorders. **CNS drugs**, 35, n. 9, p. 925-934, 2021.

FEENEY, A.; PAPAKOSTAS, G. I. Pharmacotherapy: ketamine and esketamine. **Psychiatric Clinics of North America**, 46, n. 2, p. 277-290, 2023.

JOHNSTON, J. N.; KADRIU, B.; KRAUS, C.; HENTER, I. D. *et al.* Ketamine in neuropsychiatric disorders: an update. **Neuropsychopharmacology**, 49, n. 1, p. 23-40, 2024.

MCINTYRE, R. S.; ROSENBLAT, J. D.; NEMEROFF, C. B.; SANACORA, G. *et al.* Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. **American Journal of Psychiatry**, 178, n. 5, p. 383-399, 2021.

NIKAYIN, S.; MURPHY, E.; KRYSTAL, J. H.; WILKINSON, S. T. Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression. **Expert opinion on drug safety**, 21, n. 6, p. 777-787, 2022.

SHORT, B.; FONG, J.; GALVEZ, V.; SHELKER, W. *et al.* Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. **The Lancet Psychiatry**, 5, n. 1, p. 65-78, 2018.