

O USO DA QUETAMINA INTRAVENOSA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RECORRENTE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF INTRAVENOUS KETAMINE IN THE TREATMENT OF RECURRENT DEPRESSION: A LITERATURE REVIEW

EL USO DE KETAMINA INTRAVENOSA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RECORRENTE: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Bruno Pereira Campos Ramos¹

Anna Clara Batista Moreira²

Julia Donato Gama³

Isabella Luques Araujo Teixeira⁴

Vitor Salgado Presta⁵

Ramon Fraga de Souza Lima⁶

RESUMO: Esse artigo tem como objetivo revisar o uso da quetamina intravenosa como uma terapia eficaz e rápida para depressão resistente ao tratamento (TRD). Esta revisão e literatura avaliou estudos recentes acerca da eficácia, segurança, mecanismos de ação e dosagem da quetamina em diferentes grupos populacionais. A maior parte dos artigos indicou redução significativa dos sintomas depressivos e da ideação suicida, com efeitos clínicos rápidos e sustentados por semanas, mesmo em pacientes com múltiplas falhas em terapias anteriores. O perfil de segurança estudado mostrou-se favorável, com eventos adversos leves e transitórios, não havendo comprometimento neurocognitivo significativo. Estudos indicam que o mecanismo de ação da medicação antidepressiva está associada à modulação da neuroplasticidade e de vias glutamatérgicas. Além disso, a via subcutânea e diferentes esquemas de dosagem apresentaram resultados promissores. A análise em populações específicas, como idosos e adolescentes, também demonstraram boa tolerabilidade, adesão e resposta ao tratamento. Apesar dos avanços, a durabilidade dos efeitos do fármaco e os critérios mandatórios para seleção dos pacientes requerem mais pesquisas. Os achados reforçam o papel da quetamina como uma ferramenta promissora no manejo da TRD, tornando-se uma alternativa em casos refratários a terapia convencional, com necessidade de acompanhamento clínico individualizado aos pacientes.

1423

Palavras-chave: Quetamina intravenosa. Depressão resistente. Tratamento.

¹ Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

² Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

³ Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

⁴ Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

⁵ Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

⁶ Docente, do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV); Mestre em Ciências Aplicadas em Saúde, Universidade de Vassouras (UV).

ABSTRACT: This article aims to review the use of intravenous ketamine as an effective and rapid therapy for treatment-resistant depression (TRD). This literature review evaluated recent studies on the efficacy, safety, mechanisms of action, and dosing of ketamine across different population groups. Most articles indicated a significant reduction in depressive symptoms and suicidal ideation, with rapid clinical effects sustained for weeks, even in patients with multiple prior treatment failures. The safety profile was favorable, with mild and transient adverse events and no significant neurocognitive impairment. Studies suggest that the antidepressant mechanism of action is associated with modulation of neuroplasticity and glutamatergic pathways. Additionally, the subcutaneous route and various dosing regimens showed promising results. Analysis in specific populations, such as the elderly and adolescents, also demonstrated good tolerability, adherence, and treatment response. Despite advances, the durability of the drug's effects and mandatory criteria for patient selection require further research. The findings reinforce ketamine's role as a promising tool in managing TRD, providing an alternative for cases refractory to conventional therapy, with the need for individualized clinical monitoring.

Keywords: Ketamine Intravenous. Depression Resistant. Treatment.

RESUMEN: Este artículo tiene como objetivo revisar el uso de la ketamina intravenosa como una terapia eficaz y rápida para la depresión resistente al tratamiento (TRD). Esta revisión bibliográfica evaluó estudios recientes sobre la eficacia, seguridad, mecanismos de acción y dosificación de la ketamina en diferentes grupos poblacionales. La mayoría de los artículos indicaron una reducción significativa de los síntomas depresivos y de la ideación suicida, con efectos clínicos rápidos y sostenidos por semanas, incluso en pacientes con múltiples fracasos en terapias previas. El perfil de seguridad fue favorable, con eventos adversos leves y transitorios, sin compromiso neurocognitivo significativo. Los estudios sugieren que el mecanismo de acción antidepressivo está asociado con la modulación de la neuroplasticidad y de las vías glutamatérgicas. Además, la vía subcutánea y diferentes esquemas de dosificación mostraron resultados prometedores. El análisis en poblaciones específicas, como ancianos y adolescentes, también demostró buena tolerancia, adherencia y respuesta al tratamiento. A pesar de los avances, la durabilidad de los efectos del fármaco y los criterios obligatorios para la selección de pacientes requieren más investigaciones. Los hallazgos refuerzan el papel de la ketamina como una herramienta prometedora en el manejo del TRD, convirtiéndose en una alternativa en casos refractarios a la terapia convencional, con la necesidad de un seguimiento clínico individualizado.

1424

Palabras clave: Quetamina intravenosa. Depresión resistente. Tratamiento.

INTRODUÇÃO

A depressão resistente ao tratamento (TRD, do inglês treatment-resistant depression) é definida como a ausência de resposta satisfatória após o uso adequado de pelo menos dois antidepressivos de classes diferentes, em doses terapêuticas e por tempo suficiente. Estima-se

que até 30% dos pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) desenvolvam TRD, o que representa um grande desafio clínico e terapêutico atualmente. (Rush et al., 2006; McIntyre et al., 2021).

Nos últimos anos, a quetamina — um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) — tem surgido como uma alternativa promissora e eficaz para o tratamento da TRD. Sua utilização inicial era como anestésico, entretanto, seu potencial antidepressivo foi evidenciado por sua rápida ação na redução de sintomas depressivos e ideação suicida, mesmo em pacientes refratários a terapias convencionais (Berman et al., 2000; Zarate et al., 2006; McIntyre et al., 2021).

Seu mecanismo de ação difere dos antidepressivos tradicionais que atuam no eixo monoaminérgico, a quetamina exerce seus efeitos por mecanismos glutamatérgicos, levando a promoção da neuroplasticidade sináptica e regulação de circuitos cerebrais envolvidos na depressão. Dessa forma, sua ação inovadora ampliou as perspectivas para o desenvolvimento de novos tratamentos rápidos, porém eficazes, quando analisados contextos emergenciais e refratários (Duman & Aghajanian, 2012; Yang et al., 2021).

Diante do impacto da TRD na qualidade de vida dos pacientes e nos custos sociais e econômicos associados, compreender as variantes relacionadas ao uso da quetamina torna-se fundamental. Este artigo tem como objetivo revisar criticamente a literatura recente sobre a medicação citada no tratamento da depressão resistente, abordando seus resultados, perfil de segurança, vias de administração, mecanismos de ação e perspectivas futuras.

1425

MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho dedica-se a um compilado de pesquisa bibliográfica, em uma abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa de literatura. As bases de dado escolhidas foram o National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca dos artigos foi realizada mediante a utilização dos descritores: “ketamine intravenous” , “depression resistant” e “treatment”, empregando o operador booleano “and”. A revisão de literatura foi realizada aderindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade, escolha dos critérios de inclusão e exclusão, averiguação das publicações nas bases de dados; análise de informações encontradas; exploração dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018).

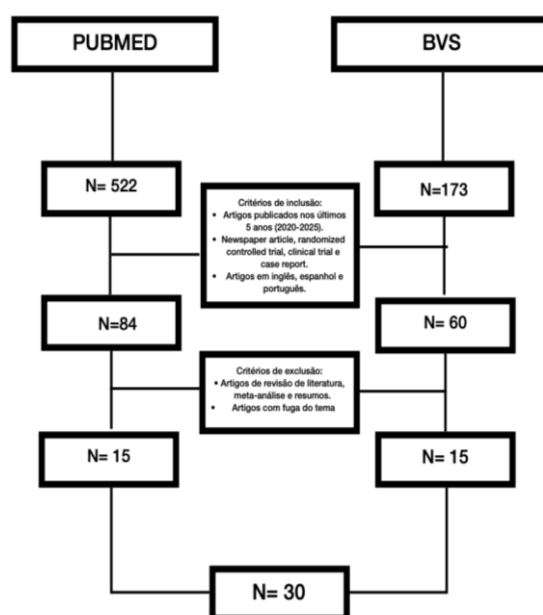
Aplicando essa abordagem, após a realização da pesquisa dos descritores nos sites, foram determinados os critérios de inclusão e exclusão. Houve a utilização dos filtros de pesquisa como caso reports, clínica trial, newspaper article, controlled clínica trial e randomized controlled trial. Além dos citados, também foram utilizados os filtros: artigos de livre acesso e artigos publicados em inglês, português e espanhol. Foram inseridos ao estudo todos os artigos originais, ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Ademais, foi considerado como critério de inclusão o recorte temporal de publicação dos últimos 5 anos, ou seja, entre 2020 e 2025. Os critérios de exclusão foram artigos de revisão de literatura, resumos e meta-análise. Os artigos intitulados como duplicados foram excluídos do estudo, assim como aqueles que não se inseriam no objetivo da temática apresentada acerca do uso de quetamina intravenosa no tratamento da depressão resistente.

RESULTADOS

Após associação dos descritores nas bases selecionadas, a busca resultou em 695 artigos. Sendo 522 do PubMed e 173 do BVS. Foram analisados os resultados e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, sendo selecionados 15 artigos do Pubmed e 19 artigos do BVS, conforme Figura (Tabela 1).

1426

Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Autores (2025).

Tabela 1: Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, seus respectivos títulos principais conclusões.

Autor e Ano	Título	Principais conclusões
Chen MH et al. (2021)	Efficacy of low-dose ketamine infusion in anxious vs nonanxious depression: revisiting the Adjunctive Ketamine Study of Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression.	A cetamina foi eficaz em ambos os grupos, mas pacientes com depressão não ansiosa apresentaram melhor resposta antidepressiva em comparação com aqueles com sintomas ansiosos.
Chen MH et al. (2021)	Using classification and regression tree modelling to investigate treatment response to a single low-dose ketamine infusion: Post hoc pooled analyses of randomized placebo-controlled and open-label trials.	Modelos estatísticos preditivos mostraram que variáveis clínicas como anedonia e idade podem prever a resposta à cetamina, contribuindo para uma abordagem mais personalizada.
Chen MH et al. (2020)	Happiness During Low-Dose Ketamine Infusion Predicts Treatment Response: Reexploring the Adjunctive Ketamine Study of Taiwanese Patients With Treatment-Resistant Depression.	O sentimento subjetivo de felicidade durante a infusão de cetamina correlacionou-se positivamente com melhores desfechos clínicos, sugerindo seu uso como marcador precoce de resposta.
Shiroma PR et al. (2020)	Neurocognitive performance of repeated versus single intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression.	Infusões repetidas de cetamina não causaram prejuízo cognitivo significativo em comparação a infusão única, indicando segurança neurocognitiva no regime prolongado.
Sakurai H et al. (2020)	Long-term outcome in outpatients with depression treated with acute and maintenance intravenous ketamine: A retrospective chart review.	O uso de cetamina em regime de manutenção prolongada foi associado à sustentação dos efeitos antidepressivos em pacientes ambulatoriais com depressão resistente, com perfil de segurança aceitável.
McIntyre RS et al. (2020)	The effectiveness of repeated intravenous ketamine on depressive symptoms, suicidal ideation and functional disability in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence.	Infusões repetidas de cetamina resultaram em melhora significativa dos sintomas depressivos, da ideação suicida e da funcionalidade em pacientes com depressão maior ou transtorno bipolar.

Autor e Ano	Título	Principais conclusões
Kopelman J et al. (2023)	Rapid neuroplasticity changes and response to intravenous ketamine: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression.	A resposta antidepressiva à cetamina foi associada a alterações rápidas em marcadores de neuroplasticidade, sugerindo que esses mecanismos podem estar diretamente envolvidos na ação terapêutica da medicação.
Pattanaseri K et al. (2024)	A randomized controlled pilot study of daily intravenous ketamine over three days for treatment-resistant depression.	Protocolo intensivo com infusões diárias por 3 dias foi eficaz em reduzir sintomas depressivos com segurança e tolerabilidade aceitáveis, sugerindo um possível regime alternativo de curto prazo.
Abdallah CG et al. (2022)	Dose-related effects of ketamine for antidepressant-resistant symptoms of posttraumatic stress disorder in veterans and active duty military: a double-blind, randomized, placebo-controlled multi-center clinical trial.	A cetamina demonstrou efeito dose-dependente na redução de sintomas resistentes ao tratamento em pacientes com TEPT, reforçando sua utilidade em comorbidades psiquiátricas além da depressão.
Chen MH et al. (2021)	Treatment response to low-dose ketamine infusion for treatment-resistant depression: A gene-based genome-wide association study.	Vários genes candidatos foram associados à resposta à cetamina, revelando uma base genética potencial para personalizar tratamentos com base em perfis genômicos.
Zavaliangos-Petropulu A et al. (2023)	Neurocognitive effects of subanesthetic serial ketamine infusions in treatment resistant depression.	Infusões seriadas de cetamina em doses subanestésicas não comprometeram funções cognitivas, reforçando a segurança neuropsicológica do tratamento em pacientes com TRD.
Lijffijt M et al. (2022)	Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: a Bayesian adaptive randomization trial.	O estudo identificou uma dose ideal de cetamina para idosos com TRD, equilibrando eficácia antidepressiva e tolerabilidade, por meio de um modelo bayesiano adaptativo.

Autor e Ano	Título	Principais conclusões
Feeney A et al. (2021)	The effect of single administration of intravenous ketamine augmentation on suicidal ideation in treatment-resistant unipolar depression: Results from a randomized double-blind study.	Uma única infusão de cetamina reduziu significativamente a ideação suicida em pacientes com depressão unipolar resistente ao tratamento, com efeito observado já nas primeiras 24 horas.
Price RB et al. (2023)	One-Year Outcomes Following Intravenous Ketamine Plus Digital Training Among Patients with Treatment-Resistant Depression: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.	A combinação de cetamina com treinamento digital cognitivo resultou em melhora sustentada dos sintomas depressivos por até um ano, indicando benefício prolongado do tratamento combinado.
Yonezawa K et al. (2024)	Factors Associated with Antidepressant Effects of Ketamine: A Reanalysis of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Ketamine for Treatment-Resistant Depression.	A análise identificou que a gravidade basal dos sintomas depressivos e a presença de sintomas psicomotores estavam entre os principais preditores de boa resposta à cetamina.
Can AT et al. (2022)	A unique case of very low-dose subcutaneous ketamine use: Maintenance option of ketamine for treatment-resistant depression.	Relato de caso demonstrou que doses extremamente baixas de cetamina por via subcutânea podem manter remissão dos sintomas depressivos com segurança, sugerindo alternativa individualizada de manutenção.
Gałaszko-Węgielnik M et al. (2021)	Repeated Series of Ketamine Infusions in Patients With Treatment-Resistant Depression: Presentation of Five Cases.	Cinco casos clínicos mostraram resposta favorável a séries repetidas de infusões de cetamina, com melhora sustentada dos sintomas em pacientes com histórico de falhas terapêuticas extensas.
Rodrigues NB, et al. (2020)	Safety and tolerability of IV ketamine in adults with major depressive or bipolar disorder: results from the Canadian rapid treatment center of excellence.	A cetamina IV mostrou-se segura e bem tolerada, com efeitos adversos leves a moderados, sustentando seu uso em ambiente clínico controlado.

Autor e Ano	Título	Principais conclusões
McIntyre RS et al. (2021)	Validation of the McIntyre and Rosenblat Rapid Response Scale (MARRRS) in Adults with Treatment-Resistant Depression Receiving Intravenous Ketamine Treatment.	O MARRRS demonstrou ser uma ferramenta confiável e sensível para adquirir respostas rápidas ao tratamento com cetamina intravenosa em pacientes com depressão resistente.
Chen MH et al. (2021)	Effects of treatment refractoriness and brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on antidepressant response to low-dose ketamine infusion.	A variante genética BDNF Val66Met, especialmente o alelo Met, foi associada a menor resposta antidepressiva à cetamina, sugerindo um papel genético na eficácia terapêutica.
O'Brien B et al. (2021)	Distinct trajectories of antidepressant response to intravenous ketamine.	O estudo identificou perfis distintos de resposta clínica à cetamina — incluindo respondedores rápidos, lentos e não respondedores — o que reforça a importância do monitoramento individualizado.
Dwyer JB et al. (2021)	Efficacy of Intravenous Ketamine in Adolescent Treatment-Resistant Depression: A Randomized Midazolam-Controlled Trial.	A cetamina intravenosa foi significativamente mais eficaz do que o midazolam na melhora de sintomas depressivos em adolescentes com depressão resistente, com boa tolerância.
Rodrigues NB et al. (2021)	A simplified 6-Item clinician administered dissociative symptom scale (CADSS-6) for monitoring dissociative effects of sub-anesthetic ketamine infusions.	A CADSS-6, versão abreviada da escala original, mostrou-se útil e eficiente para monitorar efeitos dissociativos induzidos pela cetamina em ambientes clínicos.
Chen MH et al. (2021)	Interest-activity symptom severity predicts response to ketamine infusion in treatment-resistant depression.	Sintomas graves de anedonia e perda de interesse/atividade foram preditores de melhor resposta à infusão de cetamina, sugerindo que esse subtipo de TRD pode ser mais responsivo ao tratamento.

Fonte: Autores (2025).

DISCUSSÃO

Essa revisão de literatura a respeito do uso da quetamina intravenosa nos casos de depressão recorrente demonstrou que a maior parte dos artigos revisados demonstrou grande eficácia da cetamina no alívio rápido dos sintomas depressivos em indivíduos com depressão resistente ao tratamento (TRD). McIntyre et al. (2021) e Abdalla et al. (2022) analisaram redução significativa dos escores em escalas de depressão já nas primeiras 24 horas após a infusão intravenosa, com melhora mantida após repetidas doses. Em estudo multicêntrico, Loo et al. (2023) atestaram a eficácia da via subcutânea, demonstrando-se uma alternativa promissora à infusão por meio intravenoso. Zolghadriha et al. (2024) e Oughli et al. (2023) atestaram o potencial antidepressivo da cetamina, com resposta clínica de maneira rápida e sustentada por semanas, mesmo em pacientes com histórico de múltiplas falhas terapêuticas com o uso de outros medicamentos. O padrão de resposta antidepressiva foi consistente em diferentes análises de estudo, incluindo ensaios randomizados controlados (Chen et al., 2021; Kopelman et al., 2023) e séries de casos clínicos (Gałuszko-Węgielnik et al., 2021), demonstrando a abrangente aplicabilidade do tratamento.

No contexto estudado, foi avaliada a segurança da quetamina. Estudos como os de Abdallah et al. (2022) e Sakurai et al. (2020) expuseram perfil de segurança favorável, com eventos adversos leves a moderados, destacando-se a dissociação transitória, náuseas e elevação transitória da pressão arterial. Shiroma et al. (2020, 2021) avaliaram infusões únicas e repetidas e relataram ausência de comprometimento neurocognitivo significativo. Lijffijt et al. (2022), realizou o estudo com idosos, o qual confirmou a tolerabilidade da quetamina em faixa etária mais vulnerável. De semelhante maneira, o estudo de Oughli et al. (2023) reforçou a segurança em idosos, sem efeitos adversos cognitivos consideráveis. Em pacientes diagnosticados com transtorno bipolar, McIntyre et al. (2020) e Rodrigues et al. (2020) não observaram indução de mania ou instabilidade do humor, corroborando ao uso seguro em comorbidades psiquiátricas.

Adicionalmente, foi analisado os mecanismos neurobiológicos subjacentes à ação da quetamina. Kopelman et al. (2023) apresentaram alterações rápidas em marcadores de neuroplasticidade após infusões, possivelmente relacionados à ativação da via mTOR. Chen et al. (2020, 2021) relataram a desconectividade funcional entre o córtex frontal e o estriado como preditor de resposta, sugerindo valor diagnóstico em neuroimagem funcional. Quando revisados os estudos genéticos, como o de Chen et al. (2021) e Chen et al. (2020 – GWAS), associaram polimorfismos no gene BDNF e outros loci genéticos à variabilidade na resposta antidepressiva à cetamina, sugerindo seguimento para terapias individualizadas. Rivas-Grajales

et al. (2021) destacaram a conectividade do núcleo habenular como biomarcador funcional de resposta à cetamina, contribuindo para a elucidação da ação cerebral da substância.

Ademais, a eficácia e segurança da cetamina foram avaliadas em populações específicas. Dwyer et al. (2021) demonstraram que adolescentes com depressão resistente ao tratamento obtiveram bons resultados de infusão de quetamina, com efeitos antidepressivos e segurança comparável aos estudos realizados em adultos. Oughli et al. (2023) e Lijffijt et al. (2022) avaliaram idosos com a mesma patologia e reportaram resultados satisfatórios sem comprometimento cognitivo, atestando segurança em faixas etárias avançadas. Estudos científicos como o de Ohtani et al. (2024) legitimaram o uso da quetamina em pacientes asiáticos, mostrando resposta antidepressiva robusta e perfil de segurança consistente com outras populações. Esse achado foi corroborado por Chen et al. (2020–2021), em série de estudos com amostras de populações taiwanesas.

Em relação a dosagem, maioria dos estudos utilizou infusão intravenosa de cetamina na dose de 0,5 mg/kg, mas houve variações importantes. Abdallah et al. (2022) conduziram estudo dose-dependente que aonde foi demonstrado maior eficácia com doses médias (0,5 a 0,75 mg/kg) e maior incidência de dissociação quando aplicado elevadas doses. Loo et al. (2023) exploraram a via subcutânea com resultados promissores, enquanto Can et al. (2022) relataram caso de sucesso com dose subcutânea extremamente reduzida como estratégia de manutenção da medicação. Em relação ao regime de aplicação, McIntyre et al. (2020), Shiroma et al. (2020), e Kopelman et al. (2023) afirmaram que infusões repetidas têm maior durabilidade do efeito antidepressivo quando comparada com infusão única. Ademais, Pattanaseri et al. (2024) testaram protocolo intensivo de infusões diárias por três dias, com boa resposta terapêutica em pacientes analisados.

Além dos tópicos citados, outro ponto que obteve destaque nos estudos analisados foi a redução da ideação suicida, sendo confirmado pela maioria dos trabalhos. Price et al. (2023) e Feeney et al. (2021) expuseram que infusões únicas ou repetidas produziram redução rápida da ideação suicida, com efeitos mantidos e sustentados por até duas semanas. Em estudo com pacientes diagnosticados com depressão unipolar resistente, Chen et al. (2021) demonstrou resultados positivos após infusão única geralmente ocorre em 10–14 dias, sendo necessário terapia de manutenção posteriormente. Loo C et al. (2023) também relataram sucesso no tratamento quando analisado esse âmbito do estudo, mesmo em pacientes com ideação ativa e persistente.

No quesito manutenção e durabilidade dos efeitos do fármaco, McIntyre et al. (2020) e Sakurai et al. (2020) relataram efeitos satisfatórios tratamentos semanais. Price et al. (2023) demonstraram que o uso combinado de quetamina e intervenção digital cognitiva resultou em melhora mantida por até um ano, indicando que os paciente se beneficiaram do sinergismo. Em contrapartida, estudos como Feeney et al. (2021) mostraram que os efeitos de uma única infusão tendem a reduzir seu efeito após duas semanas, reforçando, dessa forma, a necessidade de análise individual de prescrição de infusões seriadas, o uso combinado com antidepressivos (Kopelman et al. 2023) ou encaminhamento para psicoterapeutas.

Em síntese, o uso da quetamina oferece benefícios rápidos e significativos no tratamento da depressão resistente (TRD), inclusive na redução da ideação suicida (McIntyre et al., 2021). Sua ação antidepressivo demonstra estar relacionada à modulação da neuroplasticidade e de vias glutamatérgicas (Abdallah et al., 2021). Apesar do relato de eventos adversos relacionados à sua utilização como, por exemplo, a dissociação, seu perfil de segurança é considerado aceitável em contextos clínicos controlados (Rodrigues et al. 2020). Todavia, a durabilidade dos efeitos e a elegibilidade dos critérios de escolha do pacientes são áreas de estudo que demandam maior atenção. (Kopelman J, et al. (2023).

CONCLUSÃO

1433

Essa revisão de literatura conclui que a quetamina destaca-se pelo seu potencial terapêutico promissor relacionado ao manejo da depressão resistente ao tratamento (TRD), oferecendo efeito antidepressivo rápido e resultado significativo na redução da ideação suicida, em especial quando analisado contextos de urgência médica, resultando em desfecho positivo. A heterogeneidade dos estudos analisados atestam que seus benefícios não se limitam a um subgrupo específico, embora indicadores apontem que em determinado perfil clínico, a resposta foi mais satisfatória, como em pacientes jovens, com menor carga inflamatória ou com histórico de resposta anterior a tratamentos glutamatérgicos.

Além de sua eficácia, a quetamina demonstrou importante influência quando relacionada a neuroplasticidade, marcadores inflamatórios, e possíveis substratos genéticos da depressão, exibindo um mecanismo de ação distinto e com potencial favorável ao ser associado aos antidepressivos tradicionais. Entretanto, questões como segurança a longo prazo da medicação, protocolos individualizados de manutenção, riscos de abuso da substância e seleção específica de candidatos ao tratamento ainda permanecem como pontos críticos, que carecem de mais estudos,

Considerando o cenário atual, a ketamina deve ser valorizada como uma ferramenta valiosa, porém não isenta de riscos, exigindo uso criterioso, protocolos padronizados e personalizados de acordo com a necessidade terapêutica e individualidade do paciente, seguido de acompanhamento rigoroso. Futuros ensaios clínicos controlados, estudos longitudinais e investigações em subgrupos específicos serão fundamentais para precisar com maior exatidão seu papel definitivo na prática e aplicabilidade psiquiátrica.

REFERÊNCIAS

1. ABDALLAH CG, et al. Dose-related effects of ketamine for antidepressant-resistant symptoms of posttraumatic stress disorder in veterans and active duty military: a double-blind, randomized, placebo-controlled multi-center clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, 2022; 47(8): 1574-1581.
2. CAN AT, HERMENS DF, LAGOPOULOS J. A unique case of very low-dose subcutaneous ketamine use: Maintenance option of ketamine for treatment-resistant depression. *Clin Case Rep*, 2022; 10(12): e6675.
3. CHEN MH, et al. Effects of treatment refractoriness and brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on antidepressant response to low-dose ketamine infusion. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021; 271(7): 1267-1274.
4. CHEN MH, et al. Efficacy of low-dose ketamine infusion in anxious vs nonanxious depression: revisiting the Adjunctive Ketamine Study of Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression. *CNS Spectr*, 2021; 26(4): 362-367.
5. CHEN MH, et al. Functional Dysconnectivity of Frontal Cortex to Striatum Predicts Ketamine Infusion Response in Treatment-Resistant Depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020; 23(12): 791-798.
6. CHEN MH, et al. Happiness During Low-Dose Ketamine Infusion Predicts Treatment Response: Reexploring the Adjunctive Ketamine Study of Taiwanese Patients With Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*, 2020; 81(6).
7. CHEN MH, et al. Interest-activity symptom severity predicts response to ketamine infusion in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021; 238(3): 857-865.
8. CHEN MH, et al. Using classification and regression tree modelling to investigate treatment response to a single low-dose ketamine infusion: Post hoc pooled analyses of randomized placebo-controlled and open-label trials. *J Affect Disord*, 2021; 281: 865-871.
9. DWYER JB, et al. Efficacy of Intravenous Ketamine in Adolescent Treatment-Resistant Depression: A Randomized Midazolam-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, 2021; 178(4): 352-362.
10. FEENEY A, et al. The effect of single administration of intravenous ketamine augmentation on suicidal ideation in treatment-resistant unipolar depression: Results from a randomized double-blind study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2021; 49: 122-132.

11. GAŁUSZKO-WĘGIELNIK M, et al. Case Report: Repeated Series of Ketamine Infusions in Patients With Treatment-Resistant Depression: Presentation of Five Cases. *Front Psychiatry*, 2021; 12: 705190.
12. KOPPELMAN J, et al. Rapid neuroplasticity changes and response to intravenous ketamine: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry*, 2023; 13(1): 159.
13. LIJFFIJT M, et al. Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: a Bayesian adaptive randomization trial. *Neuropsychopharmacology*, 2022; 47(5): 1088-1095.
14. LOO C, et al. Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2023; 223(6): 533-541.
15. MCINTYRE RS, et al. The effectiveness of repeated intravenous ketamine on depressive symptoms, suicidal ideation and functional disability in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *J Affect Disord*, 2020; 274: 903-910.
16. MCINTYRE RS, et al. Validation of the McIntyre And Rosenblat Rapid Response Scale (MARRRS) in Adults with Treatment-Resistant Depression Receiving Intravenous Ketamine Treatment. *J Affect Disord*, 2021; 288: 210-216.
17. O'BRIEN B, et al. Distinct trajectories of antidepressant response to intravenous ketamine. *J Affect Disord*, 2021; 286: 320-329.
18. OUGLI HA, et al. Intravenous Ketamine for Late-Life Treatment-Resistant Depression: A Pilot Study of Tolerability, Safety, Clinical Benefits, and Effect on Cognition. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2023; 31(3): 210-221.
19. OHTANI Y, et al. Efficacy and safety of intravenous ketamine treatment in Japanese patients with treatment-resistant depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2024; 78(12): 765-775.
20. PATTANASERI K, et al. A randomized controlled pilot study of daily intravenous ketamine over three days for treatment-resistant depression. *BMC Psychiatry*, 2024; 24(1): 512.
21. PRICE RB, et al. One-Year Outcomes Following Intravenous Ketamine Plus Digital Training Among Patients with Treatment-Resistant Depression: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 2023; 6(5): e2312434.
22. RIVAS-GRAJALES AM, et al. Habenula Connectivity and Intravenous Ketamine in Treatment-Resistant Depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021; 24(5): 383-391.
23. RODRIGUES NB, et al. A simplified 6-Item clinician administered dissociative symptom scale (CADSS-6) for monitoring dissociative effects of sub-anesthetic ketamine infusions. *J Affect Disord*, 2021; 282: 160-164.

24. RODRIGUES NB, et al. Safety and tolerability of IV ketamine in adults with major depressive or bipolar disorder: results from the Canadian rapid treatment center of excellence. *Expert Opin Drug Saf*, 2020; 19(8): 1031-1040.
25. SAKURAI H, et al. Long-term outcome in outpatients with depression treated with acute and maintenance intravenous ketamine: A retrospective chart review. *J Affect Disord*, 2020; 276: 660-666.
26. SHIROMA PR, et al. A randomized, double-blind, active placebo-controlled study of efficacy, safety, and durability of repeated vs single subanesthetic ketamine for treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry*, 2020; 10(1): 206.
27. SHIROMA PR, et al. Neurocognitive performance of repeated versus single intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression. *J Affect Disord*, 2020; 277: 470-477.
28. WANG M, et al. Repeated ketamine injections in synergy with antidepressants for treating refractory depression: A case showing 6-month improvement. *J Clin Pharm Ther*, 2020; 45(1): 199-203.
29. YONEZAWA K, et al. Factors Associated with Antidepressant Effects of Ketamine: A Reanalysis of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Ketamine for Treatment-Resistant Depression. *Pharmacopsychiatry*, 2024; 57(1): 35-40.
30. ZAVALIANGOS-PETROPULU A, et al. Neurocognitive effects of subanesthetic serial ketamine infusions in treatment resistant depression. *J Affect Disord*, 2023; 333: 161-171.