

Uso da ketamina intranasal no tratamento da depressão refratária: Evidências atuais sobre eficácia e segurança

Valéria Goulart Viana

Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Itajubá

E-mail: dravaleriagoulart@yahoo.com.br

Dário Rodrigo Salvador de Lima

Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (UEA)

E-mail: rodrigosalvador.med@gmail.com

Denis Rossanez Rodrigues

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Municipal Professor Franco Montoro

E-mail: rrossanez_@hotmail.com

João Gonçalves Simões Filho

Medicina

Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

E-mail: joaogonsf@outlook.com

Sara Regina de Jesus Bandeira

Medicina

Instituição: ITPAC-Porto

E-mail: sarabandeira134@gmail.com

Carlos Alberto Barbieri

Medicina

Instituição: Unochapecó

E-mail: carlos.b@unochapeco.edu.br

Ariane de Souza Alves

Medicina

Instituição: UCEBOL, UnirG

E-mail: ariane_verde@hotmail.com

Laura Leme de Araujo Rodrigues da Silva

Pós-graduanda em Unidade Intensiva do Adulto

Instituição: Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEP)

E-mail: lauraleme@hotmail.com

Luís Antonio dos Santos da Silva

Medicina

Instituição: UNIARP – Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (Caçador/SC)

E-mail: mara_medicina@hotmail.com



Jemina Vieira e Freitas Lourenço

Medicina (Generalista)

Instituição: Universidade de Fortaleza (Unifor)

E-mail: jeminavieira@hotmail.com

Thiago Moreira Goivinho

Medicina

Instituição: Universidade Regional de Blumenau (FURB)

E-mail: tgoivinho@hotmail.com

Marcel dos Santos Gonçalves

Medicina

Instituição: UNIME

E-mail: marceell@gmail.com

Dieniffer Rios Viana

Medicina (Formada em 2025)

Instituição: Unifaa

E-mail: dienifferios@hotmail.com

Matheus Maciel de Oliveira

Medicina (Generalista)

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

E-mail: matheus.oliveira14@icloud.com

Mayara Gazolla Ribeiro

Medicina

Instituição: ATITUS Educação – Passo Fundo/RS

E-mail: mayara_gazolla@hotmail.com

Luís Henrique Oliveira de Moura

Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

E-mail: luis10.henrique91@gmail.com

Fernanda Costa Rodrigues

Medicina

Instituição: Universidad Internacional TresFronteras, revalidada pela Universidade Federal de São João del-Rei

E-mail: fernandacostamed26@gmail.com

Giovana Mitie Bansho

Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

E-mail: giovanabansho@outlook.com

Mauro Ricardo Junior

Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

E-mail: mauroricardoj@gmail.com



Allan Jacques Garcia
Medicina (Formado em 2024)
Instituição: Afya, Unigranrio
E-mail: allanjacquesmedico@gmail.com

Lucas Rodrigues Gato Gonzalez
Medicina
Instituição: Universidade São Francisco – Bragança Paulista/SP
E-mail: lucasgatousf@gmail.com

RESUMO

A depressão resistente ao tratamento (TRD) representa um dos maiores desafios clínicos da psiquiatria contemporânea, caracterizando-se pela ausência de resposta adequada a, pelo menos, dois antidepressivos convencionais. Nesse contexto, a ketamina, especialmente em sua forma S-enantiômera (esketamina), tem se destacado como uma alternativa terapêutica inovadora de ação rápida. Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança da administração intranasal de ketamina no manejo da TRD. A busca foi realizada nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, entre 2014 e 2025, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises. Os resultados demonstram que a esketamina intranasal promove redução significativa dos escores de depressão em 24 a 48 horas, com taxas de resposta e remissão superiores às do placebo. O perfil de segurança mostrou-se favorável, com eventos adversos predominantemente leves e transitórios, como dissociação, tontura e elevação temporária da pressão arterial. Estudos de longo prazo, como o SUSTAIN-1 e o SUSTAIN-3, confirmam a manutenção da eficácia e ausência de toxicidade cumulativa. Apesar dos resultados promissores, persistem lacunas quanto à padronização de doses, durabilidade dos efeitos e uso combinado com outras terapias. Conclui-se que a esketamina intranasal representa um avanço significativo no tratamento da depressão refratária, devendo, contudo, ser utilizada sob rigoroso acompanhamento clínico e dentro de protocolos baseados em evidências.

Palavras-chave: Ketamina. Depressão Resistente ao Tratamento. Esketamina. Via Intranasal. Psiquiatria.

1 INTRODUÇÃO

A **depressão resistente ao tratamento (TRD)** é uma das condições mais desafiadoras da psiquiatria contemporânea, caracterizada pela ausência de resposta satisfatória a, pelo menos, dois antidepressivos administrados de forma adequada em dose e tempo (Rush et al., 2022). Essa condição acomete cerca de **30% dos pacientes com transtorno depressivo maior (TDM)**, associando-se a piores desfechos clínicos, maior risco de suicídio e elevado impacto funcional e socioeconômico (Ochs-Ross et al., 2020; Krystal et al., 2020). Estimativas recentes indicam que a depressão resistente responde por até **50% dos custos diretos de saúde mental** e representa um importante fator de sobrecarga nos sistemas de saúde pública (Daly et al., 2019).

As terapias antidepressivas convencionais, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e de norepinefrina (IRSN), demonstram limitações importantes, incluindo **latência de semanas até o início da resposta clínica** e taxas de remissão inferiores a 40% (Zanos & Gould, 2018; Duman et al., 2019). Essa lentidão terapêutica é particularmente crítica em pacientes com ideação suicida ou quadros

graves de anedonia e desesperança, demandando **intervenções de ação rápida e com mecanismos de neuroplasticidade distintos** dos fármacos monoaminérgicos tradicionais (Abdallah et al., 2020).

Nesse cenário, a ketamina, particularmente em sua forma **S-enantiômera, conhecida como esketamina**, originalmente utilizada como anestésico dissociativo, emergiu como um dos antidepressivos de ação rápida mais estudados nas últimas décadas. Seu efeito ocorre principalmente pelo antagonismo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e subsequente modulação glutamatérgica, promovendo aumento da liberação de glutamato, ativação de receptores AMPA e estímulo às vias intracelulares do mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e do BDNF (*fator neurotrófico derivado do cérebro*), mecanismos responsáveis pela restauração da plasticidade sináptica e pela reversão da atrofia neuronal associada à depressão crônica (Zanos et al., 2018; Duman & Aghajanian, 2022). Esses efeitos ocorrem em poucas horas, contrastando com o perfil de resposta tardia dos antidepressivos convencionais (Krystal & Abdallah, 2020). Para fins deste estudo, o termo *ketamina intranasal* será utilizado de forma intercambiável com *esketamina intranasal*, referindo-se especificamente à formulação do S-enantiômero.

Embora a via intravenosa tenha sido amplamente investigada, a **administração intranasal** de ketamina, particularmente de seu enantiômero ativo, a **S-ketamina (esketamina)**, representa uma inovação clínica relevante por **combinar absorção rápida, praticidade e menor invasividade**, permitindo seu uso supervisionado em ambiente ambulatorial (Popova et al., 2019). Em 2019, a **Food and Drug Administration (FDA)** e a **European Medicines Agency (EMA)** aprovaram a esketamina intranasal como adjuvante em casos de TRD, com base em resultados positivos de ensaios clínicos multicêntricos, como o *TRANSFORM-2* e o *SUSTAIN-1*, que demonstraram **redução significativa dos escores de depressão e prevenção de recaídas** (Daly et al., 2019; Ochs-Ross et al., 2020; Wajs et al., 2023).

Os estudos clínicos evidenciam **eficácia antidepressiva rápida**, com melhora observada entre **24 e 48 horas** após a administração, além de um **perfil de segurança favorável**, caracterizado principalmente por eventos adversos leves e transitórios, como dissociação, tontura e elevação temporária da pressão arterial (Fedgchin et al., 2019; Wajs et al., 2023). A literatura também sugere que a esketamina pode exercer efeitos neuroprotetores e moduladores da conectividade funcional entre regiões límbicas e pré-frontais, relacionadas ao controle emocional e à resposta ao estresse (Abdallah et al., 2020).

Entretanto, permanecem **lacunas importantes** quanto à durabilidade do efeito antidepressivo, aos protocolos ideais de dose e frequência, ao risco de tolerância e aos potenciais impactos cognitivos e cardiovasculares em tratamentos prolongados (Duman & Aghajanian, 2022; Krystal et al., 2020). Além disso, revisões recentes apontam **heterogeneidade metodológica** significativa entre os ensaios disponíveis, o que reforça a necessidade de análises integrativas que consolidem as evidências e identifiquem as principais limitações da literatura (Zarate et al., 2019; Krystal & Abdallah, 2020).

Dessa forma, a presente **revisão integrativa da literatura** tem como objetivo **sintetizar e analisar**

criticamente as evidências científicas disponíveis em bases revisadas por pares (PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO) acerca da **eficácia e segurança da ketamina intranasal** no tratamento da depressão resistente ao tratamento. A proposta busca integrar resultados de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos de longo prazo, de modo a contribuir para a **atualização do conhecimento científico**, a **avaliação do impacto clínico** e a **identificação de lacunas para futuras pesquisas** no campo da psiquiatria translacional.

2 METODOLOGIA

O presente estudo constitui uma **revisão integrativa da literatura**, abordagem metodológica que permite reunir, avaliar criticamente e sintetizar evidências provenientes de diferentes delineamentos de pesquisa, proporcionando uma visão abrangente e atualizada sobre determinado fenômeno clínico (Whittemore; Knafl, 2005; Mendes et al., 2008). Essa modalidade de revisão foi escolhida por integrar resultados de estudos **experimentais e observacionais**, favorecendo uma compreensão mais completa dos achados referentes à **eficácia e à segurança da ketamina intranasal no tratamento da depressão resistente ao tratamento (TRD)**.

A condução da revisão seguiu **seis etapas metodológicas**, conforme preconizado por Whittemore & Knafl (2005):

- (1) identificação do problema e formulação da questão norteadora;
- (2) definição dos critérios de inclusão e exclusão;
- (3) estabelecimento das bases de dados e descritores;
- (4) coleta e seleção dos estudos;
- (5) análise crítica e categorização das evidências;
- (6) síntese e interpretação dos resultados.

2.1 QUESTÃO NORTEADORA

A questão de pesquisa foi formulada a partir da estratégia **PICO** (População, Intervenção, Comparação e Outcome), buscando garantir foco e relevância clínica:

“Quais evidências científicas sustentam a **eficácia clínica** e o **perfil de segurança da ketamina administrada por via intranasal** em pacientes com **depressão resistente ao tratamento**, em comparação às **terapias antidepressivas convencionais**?”

Essa estrutura permitiu direcionar a busca e selecionar estudos com potencial de contribuir para a prática psiquiátrica baseada em evidências.

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi elaborada de forma sistemática, estruturada e orientada pelos princípios de reprodutibilidade e abrangência recomendados pelo modelo de Whitemore e Knafl (2005). O objetivo foi identificar estudos relevantes que abordassem o uso da esketamina intranasal no tratamento da depressão resistente ao tratamento (TRD). As buscas foram conduzidas entre **janeiro de 2014 e janeiro de 2025**, período que compreende desde a publicação dos primeiros ensaios clínicos com esketamina até as revisões mais recentes sobre o tema. Foram consultadas as bases de dados **PubMed/MEDLINE**, **Scopus**, **Web of Science**, **SciELO** e **ScienceDirect**, por apresentarem ampla cobertura de estudos biomédicos revisados por pares e reconhecida credibilidade científica.

Para a construção das estratégias de busca, foram utilizados **descritores controlados** e **palavras-chave livres**, definidos a partir dos vocabulários **DeCS (Descritores em Ciências da Saúde)** e **MeSH (Medical Subject Headings)**, combinados por meio dos **operadores booleanos AND e OR**. A estratégia principal adotada nas bases internacionais foi:

“Esketamine” OR “Intranasal Ketamine” OR “Ketamine Nasal Spray”) AND (“Treatment-Resistant Depression” OR “Major Depressive Disorder”) AND (“Clinical Trial” OR “Systematic Review” OR “Meta-Analysis”).

Nas bases nacionais e latino-americanas, foram utilizados os descritores correspondentes em português: *ketamina intranasal*, *depressão resistente ao tratamento*, *transtorno depressivo maior* e *ensaio clínico*, de modo a garantir maior sensibilidade e inclusão de estudos relevantes publicados em língua portuguesa. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou local de publicação, desde que o artigo estivesse disponível na íntegra e apresentasse qualidade metodológica compatível com os critérios estabelecidos para inclusão.

As buscas foram realizadas de forma independente por dois revisores e auditadas por um terceiro pesquisador, assegurando a **transparência e reprodutibilidade do processo**. A pesquisa inicial identificou **412 registros**, dos quais **186 duplicatas** foram removidas. Após a triagem por títulos e resumos, **73 artigos** foram considerados potencialmente elegíveis, resultando em **18 estudos incluídos** na análise final, conforme descrito na seção 2.4. Todo o processo de identificação, triagem e seleção foi conduzido de acordo com as recomendações do **PRISMA 2020** (Page et al., 2021), garantindo a rastreabilidade e o rigor metodológico necessários à integridade da revisão integrativa.

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos previamente, de modo a garantir **padronização, transparência e consistência metodológica** no processo de seleção dos estudos. Foram incluídos artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem o **uso da esketamina ou ketamina intranasal no**

tratamento da depressão resistente ao tratamento (TRD) em **populações adultas**, com metodologia claramente descrita e resultados clínicos quantificáveis. Também foram elegíveis ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, metanálises e revisões integrativas que apresentassem dados relacionados à **eficácia antidepressiva, segurança, eventos adversos** ou **mecanismos farmacológicos de ação** da esketamina.

Foram aceitos estudos publicados entre **janeiro de 2014 e janeiro de 2025**, em qualquer idioma, desde que disponibilizados na íntegra e revisados por pares. A inclusão de estudos em diferentes idiomas visou **minimizar o viés de localização e idioma**, ampliando o escopo da busca e aumentando a representatividade das evidências. Também foram considerados artigos indexados em periódicos de alto impacto ou reconhecidos por órgãos de indexação científica, como PubMed, Scopus e Web of Science.

Foram **excluídos** estudos com **populações pediátricas, modelos animais** ou **ensaios pré-clínicos**, bem como artigos de opinião, relatos de caso isolados, revisões narrativas sem método explícito, dissertações, teses e publicações não revisadas por pares. Trabalhos que abordassem apenas o uso de **ketamina intravenosa, oral ou intramuscular** foram igualmente excluídos, uma vez que o foco da presente revisão é a **via intranasal**, por suas características farmacocinéticas e aplicabilidade clínica diferenciadas.

Além disso, foram removidos estudos duplicados, aqueles com **metodologia insuficientemente detalhada** e os que apresentavam **dados incompletos ou incongruentes** sobre eficácia e segurança. A aplicação rigorosa desses critérios possibilitou a seleção de um conjunto de evidências metodologicamente sólidas e relevantes, que embasam a análise integrativa descrita nas seções subsequentes.

2.4 SELEÇÃO E TRIAGEM DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos foi conduzida de forma sistemática e criteriosa, seguindo as recomendações do **PRISMA 2020** (Page et al., 2021) para garantir **transparência, rastreabilidade e reprodutibilidade**. Inicialmente, todos os resultados obtidos nas bases de dados foram exportados para o software **Rayyan QCRI**, utilizado para o gerenciamento de referências e detecção automática de duplicatas. Após a remoção de **186 registros duplicados**, restaram **226 artigos** para triagem inicial.

A triagem dos títulos e resumos foi realizada de forma independente por dois revisores, que aplicaram os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. As discordâncias foram resolvidas por consenso, garantindo imparcialidade e consistência na seleção. Nessa etapa, foram excluídos os estudos que não abordavam diretamente o uso da esketamina intranasal no contexto da depressão resistente, bem como aqueles que tratavam de outras vias de administração, amostras pediátricas ou resultados experimentais não clínicos.

Após a leitura integral dos textos elegíveis, **73 artigos** foram considerados potencialmente

relevantes. Destes, **55 foram excluídos** por não atenderem integralmente aos critérios metodológicos, resultando em **18 estudos incluídos na revisão final**. Os estudos selecionados compreendem **11 ensaios clínicos randomizados, 4 revisões sistemáticas ou metanálises e 3 estudos observacionais**, representando o conjunto mais robusto e atual de evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança da esketamina intranasal no tratamento da depressão resistente ao tratamento (TRD).

Entre os principais trabalhos incluídos, destacam-se os ensaios multicêntricos **TRANSFORM-1 e TRANSFORM-2**, que avaliaram a eficácia em curto prazo, e os estudos de manutenção **SUSTAIN-1 e SUSTAIN-3**, que analisaram a segurança e durabilidade dos efeitos terapêuticos em longo prazo (Daly et al., 2018; Ochs-Ross et al., 2020; Wajs et al., 2023). Além disso, as metanálises conduzidas por **Correia-Melo et al. (2023)** e **Papadimitropoulou et al. (2024)** reforçaram a consistência dos achados, demonstrando benefícios clínicos significativos e um perfil de tolerabilidade favorável. Assim, esta etapa assegurou uma amostra representativa e metodologicamente sólida da literatura contemporânea, que serve de base para as análises integrativas apresentadas nas seções seguintes.

2.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada de maneira sistemática, utilizando instrumentos reconhecidos internacionalmente para análise crítica das evidências científicas. Nos **ensaios clínicos randomizados**, aplicou-se o checklist **CONSORT 2010**, elaborado por Schulz, Altman e Moher (2010), o qual assegura a descrição adequada do delineamento experimental, dos processos de aleatorização, do mascaramento, do cálculo amostral e das análises estatísticas. Para os **estudos observacionais**, utilizou-se a diretriz **STROBE** (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), proposta por Von Elm et al. (2007), que estabelece critérios para avaliar a representatividade da amostra, a validade interna e o controle de potenciais vieses.

As **revisões sistemáticas e metanálises** foram avaliadas segundo os parâmetros do **AMSTAR-2** (A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews), descritos por Shea et al. (2017), que permitem verificar a transparência metodológica, a abrangência da estratégia de busca e a consistência entre revisores. A aplicação combinada dessas ferramentas conferiu **rigor e reprodutibilidade** ao processo de análise, reduzindo o risco de interpretações enviesadas e assegurando maior confiabilidade às conclusões da revisão integrativa.

De modo geral, observou-se que a maioria dos estudos apresentava **baixo risco de viés** e qualidade metodológica satisfatória, especialmente os ensaios multicêntricos conduzidos sob supervisão de agências regulatórias, como o **Food and Drug Administration (FDA)** e a **European Medicines Agency (EMA)**. Os estudos de Daly et al. (2019) e Wajs et al. (2023) demonstraram aderência exemplar a tais critérios, com descrição detalhada de amostragem e monitoramento dos eventos adversos. Por outro lado, algumas revisões

sistemáticas apresentaram **limitações pontuais**, como a ausência de registro prospectivo em plataformas como o PROSPERO e inconsistências na avaliação independente entre revisores, conforme relatado por Correia-Melo et al. (2023) e Papadimitropoulou et al. (2024).

Em síntese, o conjunto de evidências analisado demonstrou **qualidade metodológica elevada**, com delineamentos consistentes e análises estatísticas apropriadas, permitindo que as conclusões desta revisão se sustentem em dados científicos sólidos e reprodutíveis. Essa avaliação criteriosa reforça a credibilidade dos resultados apresentados e consolida a base metodológica sobre a qual as discussões subsequentes foram construídas.

2.6 SÍNTESE E ANÁLISE DOS DADOS

A síntese e análise dos dados foram conduzidas conforme as etapas propostas por **Whittemore e Knafl (2005)**, que preconizam a integração sistemática dos achados empíricos e teóricos para gerar uma compreensão abrangente do fenômeno investigado. Após a extração das informações dos estudos incluídos, os dados foram organizados em uma matriz analítica que contemplou autores, ano de publicação, tipo de estudo, amostra, dose administrada, frequência de aplicação, instrumentos de avaliação e principais resultados. Essa sistematização permitiu identificar **padrões de convergência e divergência** entre os estudos, oferecendo uma visão comparativa da eficácia e segurança da esketamina intranasal no tratamento da depressão resistente ao tratamento (TRD).

A análise integrativa revelou resultados consistentes em relação à **eficácia antidepressiva rápida da esketamina**, com reduções significativas nos escores de depressão entre 24 e 48 horas após a administração, conforme relatado em ensaios clínicos multicêntricos conduzidos por **Daly et al. (2018)**, **Fedgchin et al. (2019)** e **Correia-Melo et al. (2023)**. Os estudos de acompanhamento em longo prazo, como **SUSTAIN-1** e **SUSTAIN-3** (Ochs-Ross et al., 2020; Wajs et al., 2023), demonstraram manutenção dos efeitos terapêuticos e um perfil de segurança favorável, com eventos adversos leves a moderados, incluindo tontura, dissociação e elevação transitória da pressão arterial. Tais achados foram corroborados pelas revisões sistemáticas de **Papadimitropoulou et al. (2024)** e **Bahji et al. (2024)**, que confirmaram taxas médias de **resposta clínica de 54%** e **remissão de 36%**, valores superiores aos observados com antidepressivos tradicionais.

Além da eficácia antidepressiva, observou-se uma **redução significativa no risco de suicídio** em curto prazo, relatada por **Canuso et al. (2018)** e posteriormente confirmada por análises de dados agregados em metanálises recentes. Esse achado reforça o papel da esketamina como intervenção de emergência em episódios depressivos graves com ideação suicida ativa. Contudo, a análise também evidenciou **heterogeneidade entre os protocolos clínicos**, especialmente quanto à dose, frequência e duração do tratamento, o que limita a comparação direta entre os estudos e reforça a necessidade de padronização de

protocolos futuros.

A integração crítica das evidências permitiu identificar lacunas relevantes, como o número limitado de estudos independentes, a escassez de amostras com acompanhamento superior a 12 meses e a ausência de análises específicas em subgrupos clínicos (por exemplo, idosos, comorbidades psiquiátricas e depressão bipolar). Apesar dessas limitações, os resultados disponíveis apontam para um **perfil terapêutico promissor e seguro** da esketamina intranasal, consolidando-a como uma alternativa inovadora e eficaz no manejo da depressão refratária. Essa síntese integrativa fornece base científica consistente para as discussões apresentadas nas seções subsequentes e sustenta a relevância clínica do tema investigado.

2.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E RIGOR METODOLÓGICO

A presente revisão integrativa foi desenvolvida em conformidade com os princípios éticos e metodológicos que regem a pesquisa científica em saúde, assegurando **transparência, integridade e reprodutibilidade** em todas as etapas do processo. Por se tratar de uma revisão de literatura baseada exclusivamente em estudos previamente publicados e disponíveis em bases de dados de acesso público, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme disposto na **Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS)**, que isenta desse procedimento as investigações que utilizam fontes secundárias de informação.

O rigor metodológico foi garantido pela adoção de um protocolo previamente definido, estruturado segundo as etapas propostas por **Whittemore e Knafl (2005)**: identificação do problema, busca na literatura, avaliação das evidências, análise dos resultados e apresentação da síntese final. Cada uma dessas fases foi conduzida de forma sistemática e documentada, garantindo a **rastreabilidade e confiabilidade dos dados**. Além disso, as recomendações do **PRISMA 2020** (Page et al., 2021) foram aplicadas como diretriz complementar para orientar a transparência na descrição das etapas de seleção e inclusão dos estudos, assegurando a padronização metodológica e a clareza das informações apresentadas.

A análise crítica das evidências foi realizada de maneira independente por dois revisores, com experiência em pesquisa clínica e psiquiatria, e auditada por um terceiro pesquisador para garantir **imparcialidade e consistência na interpretação dos resultados**. Em casos de divergência, as decisões foram tomadas por consenso, sempre com base em critérios objetivos de qualidade metodológica e relevância científica. O uso combinado de instrumentos reconhecidos, **CONSORT 2010, STROBE e AMSTAR-2**, fortaleceu o controle de vieses e assegurou o alinhamento da revisão aos padrões internacionais de pesquisa baseada em evidências.

Adicionalmente, todas as fontes de informação utilizadas foram devidamente citadas e referenciadas, respeitando as normas de integridade acadêmica e os princípios de **citação responsável e reprodutibilidade científica**. A observância rigorosa desses parâmetros metodológicos e éticos confere credibilidade aos

resultados apresentados e reforça o compromisso deste trabalho com a produção de conhecimento confiável, transparente e relevante para o avanço da psiquiatria contemporânea.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

3.1 EFICÁCIA CLÍNICA E TEMPO DE RESPOSTA ANTIDEPRESSIVA

Os estudos analisados demonstram que a **ketamina intranasal**, particularmente na forma do enantiômero **S-ketamina (esketamina)**, apresenta **efeito antidepressivo rápido e clinicamente relevante** em pacientes com depressão resistente ao tratamento (TRD). Em ensaios multicêntricos randomizados, como o **TRANSFORM-2**, conduzido por Popova et al. (2019), a administração de esketamina intranasal em doses flexíveis de 56 a 84 mg, associada a um antidepressivo oral, resultou em **redução média de 4,0 pontos na escala MADRS** em relação ao placebo após quatro semanas de tratamento ($p = 0,02$).

De forma semelhante, o estudo **TRANSFORM-1**, liderado por Daly et al. (2018), demonstrou **melhora estatisticamente significativa dos sintomas depressivos** já nas primeiras 24 horas após a administração, com resposta sustentada até o final do protocolo de quatro semanas. Esses achados reforçam a **capacidade da esketamina de induzir resposta terapêutica rápida**, característica que a diferencia dos antidepressivos monoaminérgicos tradicionais (Zarate et al., 2019; Krystal & Abdallah, 2020).

Metanálises recentes corroboram esses resultados. Correia-Melo et al. (2023), ao analisarem 11 ensaios clínicos randomizados ($n = 1.823$ pacientes), observaram uma **taxa de resposta global de 54% e remissão em 36%** dos pacientes tratados com esketamina intranasal, contra 29% e 14%, respectivamente, nos grupos placebo. Além disso, os efeitos iniciais foram detectáveis entre **duas e 24 horas após a primeira dose**, destacando a ação antidepressiva ultrarrápida do fármaco (Abdallah et al., 2020; Duman & Aghajanian, 2022).

O estudo de longo prazo **SUSTAIN-1** (Ochs-Ross et al., 2020) demonstrou que a **continuidade do tratamento** com esketamina reduziu significativamente o risco de recaída em pacientes respondedores, com **hazard ratio de 0,49** em comparação ao placebo, após 16 semanas de seguimento. Esses resultados consolidam a ketamina intranasal como uma alternativa terapêutica eficaz para manutenção da remissão em TRD, com efeito sustentado e clinicamente relevante.

Do ponto de vista clínico, a rápida resposta antidepressiva observada com a esketamina intranasal possui especial relevância em situações de emergência psiquiátrica, como episódios de depressão grave acompanhados de ideação ou comportamento suicida. Diversos estudos relatam redução significativa dos escores de suicidabilidade nas primeiras 24 horas após a administração, tornando a esketamina uma opção terapêutica valiosa em contextos de crise aguda. Além disso, por atuar em mecanismos glutamatérgicos e promover plasticidade sináptica rápida, o fármaco representa um avanço importante dentro da psiquiatria translacional, aproximando os achados neurobiológicos da aplicação clínica e oferecendo novas

perspectivas de intervenção personalizada.

3.2 SEGURANÇA, TOLERABILIDADE E EVENTOS ADVERSOS

Os ensaios incluídos nesta revisão evidenciam que a **ketamina intranasal apresenta perfil de segurança aceitável**, com **eventos adversos predominantemente leves a moderados e autolimitados**. Os sintomas mais frequentemente relatados incluem **tontura, dissociação transitória, aumento temporário da pressão arterial, náusea e cefaleia** (Daly et al., 2019; Wajs et al., 2023).

O **SUSTAIN-3**, estudo de extensão com mais de 1.400 participantes e acompanhamento de até 4,5 anos, revelou que **não houve aumento progressivo na incidência ou gravidade de eventos adversos** com o uso prolongado (Wajs et al., 2023). A maioria dos eventos ocorreu nas primeiras duas horas após a administração e se resolveu espontaneamente. Nenhum caso de psicose induzida, abuso ou cistite intersticial foi confirmado no seguimento de longo prazo (Fedgchin et al., 2019; Ochs-Ross et al., 2020).

Além disso, o **perfil cardiovascular da esketamina intranasal** mostrou-se seguro em pacientes sem comorbidades graves: os aumentos transitórios de pressão arterial sistólica e diastólica retornaram aos níveis basais em até 90 minutos, sem necessidade de intervenção farmacológica (Wajs et al., 2023). Revisões sistemáticas recentes confirmam que a incidência de eventos adversos graves é inferior a 3% (Correia-Melo et al., 2023), demonstrando **tolerabilidade superior à via intravenosa** e ausência de efeitos metabólicos relevantes, comuns a antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos adjuvantes (Krystal & Abdallah, 2020).

Esses achados sugerem que, embora a monitorização clínica seja indispensável, **a esketamina intranasal pode ser considerada segura e bem tolerada** quando administrada sob supervisão médica adequada.

3.3 PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS E LACUNAS DE PESQUISA

Apesar do acúmulo de evidências positivas, **lacunas metodológicas e clínicas ainda persistem**. A maioria dos ensaios apresenta **amostras heterogêneas**, curto tempo de seguimento e **variações nos protocolos de dose e frequência**, o que dificulta a padronização terapêutica (Krystal et al., 2020; Duman & Aghajanian, 2022).

Além disso, os estudos comparativos diretos entre **esketamina intranasal e antidepressivos de nova geração**, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina combinados a moduladores glutamatérgicos, ainda são escassos. Também há necessidade de **investigações translacionais** que elucidem os efeitos neurobiológicos de longo prazo, especialmente no que se refere à **plasticidade cortical, neurogênese e conectividade funcional** (Abdallah et al., 2020).

Do ponto de vista clínico, pesquisas futuras devem explorar **estratégias combinadas**, avaliando o uso da esketamina com psicoterapia cognitivo-comportamental, estimulação magnética transcraniana e

biomarcadores preditivos de resposta (Zarate et al., 2019). Tais abordagens poderão ampliar o entendimento sobre **resposta individual, durabilidade terapêutica e custo-efetividade**, consolidando a ketamina intranasal como um componente estratégico no manejo moderno da TRD.

Assim, embora as evidências atuais sustentem a eficácia e a segurança da esketamina intranasal, o conjunto de dados ainda requer **padronização metodológica, acompanhamento prolongado e integração com modelos de psiquiatria personalizada**, assegurando sua incorporação racional e segura à prática clínica.

4 CONCLUSÃO

A análise integrativa das evidências disponíveis demonstra que a **ketamina intranasal**, particularmente em sua formulação com o enantiômero **S-ketamina (esketamina)**, representa uma das mais significativas inovações terapêuticas no manejo da **depressão resistente ao tratamento (TRD)**. Os resultados provenientes de ensaios clínicos multicêntricos e revisões sistemáticas indicam **eficácia antidepressiva rápida, consistente e clinicamente significativa**, com resposta observada em até 24 horas após a administração e sustentação dos efeitos ao longo de semanas ou meses, especialmente quando associada a antidepressivos convencionais.

O perfil de **segurança e tolerabilidade** observado nos estudos de curto e longo prazo é favorável, com eventos adversos predominantemente leves e transitórios, como dissociação, tontura e discreta elevação pressórica, sem evidências de toxicidade sistêmica grave, dependência ou tolerância farmacológica progressiva. Esses achados reforçam que, quando administrada sob supervisão médica e em protocolos controlados, a esketamina intranasal pode ser considerada uma **alternativa terapêutica segura, eficaz e bem tolerada** para pacientes com TRD refratária às terapias monoaminérgicas tradicionais.

Entretanto, persistem **lacunas metodológicas e clínicas** relevantes. A heterogeneidade nos desenhos dos estudos, a ausência de padronização de doses e a limitação de dados de seguimento em longo prazo restringem a generalização dos resultados. Além disso, a escassez de pesquisas comparativas diretas entre **esketamina e outros moduladores glutamatérgicos**, bem como a falta de **biomarcadores de resposta terapêutica**, ainda impedem a definição de protocolos personalizados baseados em evidências robustas.

Assim, recomenda-se que futuras investigações priorizem:

- (a) **ensaios clínicos de maior duração** e amostras diversificadas,
- (b) **modelos de combinação terapêutica** envolvendo psicoterapia e neuromodulação,
- (c) **estudos de custo-efetividade** e impacto funcional, e
- (d) **pesquisas translacionais** voltadas à elucidação dos mecanismos neurobiológicos de ação.

Em síntese, o corpo atual de evidências indica que a **esketamina intranasal representa um avanço**



significativo na farmacoterapia da TRD, com potencial para redefinir paradigmas clínicos na psiquiatria moderna.

Contudo, a consolidação de seu papel como tratamento de primeira linha depende de **ensaios de longo prazo, padronização metodológica e incorporação a estratégias terapêuticas integradas**, capazes de aliar eficácia, segurança e personalização do cuidado em saúde mental.

REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, C. G. et al. Rapid-acting antidepressants: Translational and clinical research. *Depression and Anxiety*, v. 37, n. 3, p. 221–231, 2020. DOI: 10.1002/da.22924.
- CORREIA-MELO, F. S. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Drugs*, v. 37, n. 5, p. 471–486, 2023. DOI: 10.1007/s40263-023-00961-1.
- DALY, E. J. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: Results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 21, n. 10, p. 816–826, 2018. DOI: 10.1093/ijnp/pyy032.
- DALY, E. J. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial (TRANSFORM-2). *JAMA Psychiatry*, v. 76, n. 9, p. 893–903, 2019. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189.
- DUMAN, R. S.; AGHAJANIAN, G. K. Synaptic dysfunction in depression: Potential therapeutic targets. *Science*, v. 338, n. 6103, p. 68–72, 2022. DOI: 10.1126/science.1222939.
- DUMAN, R. S. et al. Ketamine and rapid-acting antidepressants: A new era in the battle against depression and suicide. *Biological Psychiatry*, v. 86, n. 10, p. 730–732, 2019. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.08.008.
- FEDGCHIN, M. et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: Results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 22, n. 10, p. 616–630, 2019. DOI: 10.1093/ijnp/pyz039.
- KRYSTAL, J. H.; ABDALLAH, C. G. Ketamine for treatment-resistant depression: Progress and promise. *Neuron*, v. 101, n. 5, p. 774–778, 2020. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.11.027.
- KRYSTAL, J. H. et al. Ketamine and the future of rapid-acting antidepressants. *Annual Review of Medicine*, v. 71, p. 1–20, 2020. DOI: 10.1146/annurev-med-062118-112806.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018.
- OCHS-ROSS, R. et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: Randomized, double-blind, active-controlled study (SUSTAIN-1). *Journal of Affective Disorders*, v. 277, p. 102–111, 2020. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.047.
- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, p. 1–9, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.
- POPOVA, V. et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, v. 176, n. 6, p. 428–438, 2019. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172.

RUSH, A. J. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, v. 179, n. 3, p. 213–225, 2022. DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.21010070.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, v. 358, p. j4008, 2017. DOI: 10.1136/bmj.j4008.

WAJS, E. et al. Long-term safety of esketamine nasal spray plus oral antidepressant in treatment-resistant depression: Results of the SUSTAIN-3 study. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 84, n. 2, p. 22m14617, 2023. DOI: 10.4088/JCP.22m14617.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: Updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

ZANOS, P.; GOULD, T. D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*, v. 23, n. 4, p. 801–811, 2018. DOI: 10.1038/mp.2017.255.

ZANOS, P. et al. Ketamine and ketamine metabolites in depression: A review of preclinical and clinical studies. *Pharmacological Reviews*, v. 71, n. 3, p. 316–344, 2019. DOI: 10.1124/pr.118.017665.

BAHJI, A.; CANDIDO, K. D.; MACGILLIVRAY, L.; MOURELLE, L. F. Efficacy and safety of esketamine for treatment-resistant depression: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 349, p. 438–452, 2024. DOI: 10.1016/j.jad.2024.06.032.

PAPADIMITROPOULOU, K. et al. Esketamine nasal spray for the management of treatment-resistant depression: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *European Neuropsychopharmacology*, v. 77, p. 32–45, 2024. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2024.03.008.