



Cetamina na depressão resistente ao tratamento: evidências, limitações e perspectivas clínicas

Henrique Cardoso de Freitas¹; Sandra Cristina Catelan-Mainardes²

Como Citar:

DE FREITAS, Henrique Cardoso;
CATELAN-MAINARDES, Sandra Cristina.
Cetamina na depressão resistente ao
tratamento: evidências, limitações e
perspectivas clínicas. Revista Sociedade
Científica, vol. 9, n. 1, p. 1516-1533, 2026.
<https://doi.org/10.61411/rsc2026137419>

DOI: 10.61411/rsc2026137419

Área do conhecimento:

Ciências da Saúde

Sub-área:

Psiquiatria; Farmacologia

Palavras-chave: Cetamina; Depressão Resistente ao Tratamento; Escetamina; Glutamato; Neuroplasticidade.

Publicado: 13 de junho de 2026.

Resumo

Cerca de 30% dos pacientes com transtorno depressivo maior não respondem a nenhum dos antidepressivos. Caracterizando a depressão resistente ao tratamento (DRT). Esta revisão narrativa teve como objetivo analisar criticamente as evidências sobre o uso da cetamina e da escetamina no tratamento da DRT, incluindo eficácia, mecanismos de ação, perfil de segurança e barreiras de acesso. Foram analisados estudos publicados entre 2018 e 2026, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises e documentos regulatórios relevantes. A cetamina intravenosa quanto a escetamina intranasal promovem resposta antidepressiva rápida, com início de ação em horas, possivelmente mediada pela modulação do sistema glutamatérgico e pela indução de neuroplasticidade. Em populações refratárias, as taxas de resposta variam entre 50% e 70%. Entretanto, persistem limitações importantes, como heterogeneidade metodológica, curta duração de seguimento, efeitos dissociativos, potencial de abuso, alto custo e restrições de acesso, especialmente no contexto brasileiro. Conclui-se que a cetamina representa uma alternativa terapêutica promissora para a DRT, embora sua incorporação mais ampla dependa de maior padronização de protocolos, avaliação de segurança em longo prazo e ampliação do acesso.

Challenges and perspectives of ketamine use in the treatment of refractory depressive disorders: a literature review

Abstract

Approximately 30% of patients with major depressive disorder do not respond to any antidepressant, characterizing treatment-resistant depression (TRD). This narrative review aimed to critically analyze the evidence on the use of ketamine and esketamine in the treatment of TRD, including efficacy, mechanisms of action, safety profile, and

¹Universidade Paranaense (UNICESUMAR), Maringá-PR, Brasil. Email: ✉

²Universidade Paranaense (UNICESUMAR), Maringá-PR, Brasil. Email: ✉



access barriers. Studies published between 2018 and 2026 were analyzed, including clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, and relevant regulatory documents. Intravenous ketamine and intranasal esketamine promote a rapid antidepressant response, with onset of action within hours, possibly mediated by modulation of the glutamatergic system and induction of neuroplasticity. In refractory populations, response rates vary between 50% and 70%. However, important limitations persist, such as methodological heterogeneity, short follow-up duration, dissociative effects, potential for abuse, high cost, and access restrictions, especially in the Brazilian context. In conclusion, ketamine represents a promising therapeutic alternative for ESRD, although its wider adoption depends on greater standardization of protocols, long-term safety assessment, and increased access.

Keywords: Ketamine; Treatment-Resistant Depression; Esketamine; Glutamate; Neuroplasticity.

1. Introdução

A depressão é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, afetando mais de 280 milhões de pessoas, segundo a Organização Mundial da Saúde [11]. Uma parcela significativa desses indivíduos não apresenta resposta adequada aos tratamentos disponíveis, caracterizando a depressão resistente ao tratamento (DRT).

No Brasil, o transtorno depressivo maior (TDM) atinge cerca de 5,8% da população e esse número vem crescendo. A pandemia de COVID-19 agravou significativamente esse quadro, expondo fragilidades do sistema de saúde mental e aumentando a demanda por alternativas terapêuticas que realmente funcionem para quem não responde aos tratamentos disponíveis.

O arsenal farmacológico disponível é amplo: inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos (ADTs), entre outros. Mas, mesmo com toda essa variedade,



uma parcela significativa dos pacientes simplesmente não responde. Quando essa ausência de resposta ocorre após pelo menos dois ensaios terapêuticos adequados em doses corretas, por no mínimo oito semanas cada, estamos diante da depressão resistente ao tratamento (DRT) [1]. Estima-se que de 20% a 30% das pessoas com TDM se enquadrem nessa categoria, um cenário que carrega consigo risco elevado de suicídio, hospitalizações frequentes e perdas graves na qualidade de vida [1].

Por décadas, a pesquisa em psiquiatria concentrou seus esforços em melhorar o que já existia: afinar a atuação sobre serotonina, noradrenalina e dopamina. Só mais recentemente ficou claro que, para uma parte dos pacientes, o problema não está nessas vias. Há algo mais profundo em jogo, uma disfunção no sistema glutamatérgico, um comprometimento da capacidade do cérebro de se renovar, processos inflamatórios silenciosos que, juntos, criam um ambiente no qual nenhum antidepressivo convencional consegue agir.

É nesse cenário que a cetamina entra em cena. Uma substância conhecida há décadas como anestésico, aprovada pelo FDA ainda em 1970, que acabou revelando algo inesperado: em doses muito menores do que as usadas em cirurgia, ela produz efeito antidepressivo em horas, não em semanas [10,11]. Em 2019, o FDA aprovou a escetamina intranasal (Spravato®) especificamente para a DRT. A ANVISA fez o mesmo em 2021, tornando esse o primeiro fármaco com mecanismo glutamatérgico a receber indicação regulatória formal para depressão no Brasil.

O objetivo desta revisão é analisar criticamente as evidências sobre eficácia, segurança, mecanismos de ação e barreiras de acesso da cetamina e da escetamina no tratamento da DRT, com atenção ao contexto brasileiro.

2. Metodologia



Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de natureza descritiva e analítica, com objetivo de organizar e discutir criticamente as evidências mais recentes sobre o uso da cetamina e da escetamina no tratamento da depressão resistente tratamento da DRT.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO e Cochrane Library, contemplando publicações entre janeiro de 2018 e março de 2026, nos idiomas inglês e português. Foram utilizados os descritores "ketamine", "esketamine", "treatment-resistant depression", "major depressive disorder" e "NMDA antagonist", em inglês e em português, combinados por operadores booleanos (AND, OR).

Foram incluídos, ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas publicados entre 2018 e 2026, que abordassem diretamente a eficácia, segurança ou mecanismos de ação da cetamina na DRT. Foram excluídos estudos com amostras não clínicas, relatos de caso isolados e publicações sem descrição metodológica adequada.

A seleção dos estudos foi orientada pela relevância temática, atualidade e consistência metodológica, sendo os dados organizados e analisados de forma qualitativa em categorias temáticas.

3. Desenvolvimento e discussão

3.1. A fisiopatologia da depressão resistente ao tratamento

3.1.1. A hipótese monoaminérgica e seus limites

Durante décadas, a explicação dominante para a depressão foi relativamente simples: falta serotonina, noradrenalina, dopamina. A hipótese monoaminérgica fundamentou o desenvolvimento de praticamente todos os antidepressivos amplamente



utilizados, e trouxe resultados reais para muitas pessoas. Mas ela não explica tudo, e o caso da DRT é onde essa limitação fica mais evidente.

Um dos paradoxos mais reveladores é o da latência terapêutica: os antidepressivos convencionais aumentam a disponibilidade de serotonina nas sinapses em questão de horas, mas o efeito clínico demora de duas a seis semanas para aparecer, quando aparece. Isso sugere que o que realmente importa não é o aumento imediato dos neurotransmissores, mas o que acontece depois: a reorganização dos receptores, o aumento do BDNF (fator neurotrófico derivado do encéfalo), a recuperação da neuroplasticidade hipocampal [1,3].

Em pacientes com DRT esses processos de recuperação parecem estar comprometidos de forma mais profunda. Aumentar monoaminas não é suficiente para reverter um cérebro que perdeu ao longo de anos de depressão crônica, sua capacidade de se regenerar. É precisamente essa percepção que abriu espaço para pensar em alvos terapêuticos completamente diferentes [1].

3.1.2. O sistema glutamatérgico na fisiopatologia da depressão

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro. Ele atua em receptores ionotrópicos — como os receptores NMDA e AMPA — e metabotrópicos, regulando a excitabilidade neuronal e, em última análise, a capacidade de adaptação do sistema nervoso central.

Na DRT, algo vai mal nesse sistema. No córtex pré-frontal e no hipocampo, regiões diretamente envolvidas na regulação do humor, da memória e do raciocínio, observa-se um padrão preocupante: níveis anormais de glutamato no líquido, perda de sinapses com consequente redução do volume hipocampal, hiperatividade dos receptores NMDA extrasinápticos e falha na plasticidade mediada pelos receptores AMPA [1].



Exames de neuroimagem funcional ajudam a visualizar esse desequilíbrio: o córtex pré-frontal aparece hipoativo, menos capaz de regular emoções, enquanto a amígdala aparece hiperativa e mais reativa a ameaças. É como se o freio tivesse falhado e o acelerador estivesse travado. Esse padrão reforça a ideia de que a DRT é, neurologicamente, algo diferente da depressão que responde a antidepressivos convencionais. Não é apenas uma depressão "mais grave", é uma depressão com substrato biológico distinto [1].

3.1.3. Outros mecanismos implicados na resistência terapêutica

A biologia da DRT é multifatorial, e isso ajuda a explicar por que ela é tão difícil de tratar. Além da disfunção glutamatérgica, outros mecanismos contribuem para manter o paciente preso nesse estado.

A inflamação crônica de baixo grau é um deles. Ela interfere no metabolismo do triptofano (precursor da serotonina), e estimula a produção de metabólitos que ativam os próprios receptores NMDA disfuncionais, perpetuando o ciclo. Há ainda a dimensão genética: variações em genes como CYP2D6 e SLC6A4 afetam diretamente como o organismo metaboliza e responde aos antidepressivos, explicando por que o mesmo medicamento produz resultados tão diferentes em pessoas diferentes [1]. Comorbidades psiquiátricas, especialmente transtorno bipolar não diagnosticado, uso de substâncias e transtornos de personalidade, e dificuldades de adesão ao tratamento completam esse quadro complexo [1].

3.1.4. O estudo STAR*D

Nenhum dado ilustra melhor a magnitude do problema do que os resultados do estudo STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression). Conduzido com mais de 4.000 pacientes nos Estados Unidos, esse foi um dos maiores ensaios clínicos já realizados em psiquiatria, e seus achados foram ao mesmo tempo, esclarecedores e perturbadores.



Apenas um terço dos participantes (33%) alcançou remissão com o primeiro antidepressivo. Mesmo depois de quatro tentativas consecutivas com medicamentos diferentes, entre 10% e 30% dos pacientes continuavam sem resposta, e entre os que finalmente melhoravam após múltiplas linhas, as taxas de recaída eram crescentes [2]. O estudo STAR*D ajudou a colocar a DRT no mapa científico como um problema real, prevalente e sem resposta satisfatória nos arsenais existentes, e foi justamente essa compreensão que acelerou a busca por tratamentos de mecanismo completamente diferente, como a cetamina.

3.1.5. Limitações dos estudos disponíveis

Antes de avançar para os dados de eficácia da cetamina, é importante fazer uma pausa honesta sobre o que os estudos disponíveis realmente nos permitem afirmar, e onde suas limitações nos obrigam a ser mais cautelosos [6,7].

Heterogeneidade metodológica dos ensaios: Quem percorre a literatura sobre cetamina logo se depara com um problema: os estudos não falam a mesma língua. Cada ensaio define DRT de forma diferente, alguns exigem dois fracassos terapêuticos, outros exigem quatro. As escalas usadas para medir melhora variam (MADRS, HDRS-17, PHQ-9). Os comparadores diferem: em alguns estudos, o controle é solução salina; em outros, midazolam ou placebo ativo. As doses, os intervalos e as vias de administração também divergem. A revisão sistemática de Singh *et al.* [6] encontrou heterogeneidade estatística variando de 5,7% a 87,6% entre os estudos analisados, uma amplitude que torna qualquer estimativa agregada necessariamente imperfeita.6 Até dentro de um mesmo centro, como documentou a análise da Harvard/McLean [1] os protocolos mudam de paciente para paciente.

Duração curta do seguimento em muitos estudos: A depressão resistente é uma condição crônica. Mas a grande maioria dos ensaios disponíveis avalia o que acontece em quatro a oito semanas, um recorte de tempo que dificilmente captura o que mais interessa ao paciente e ao clínico: o tratamento sustenta o efeito? Quando e por que as



peças caem? O que acontece com o organismo após meses de uso? A metanálise IPD de Naudet *et al.* [7], com classificação GRADE de confiança moderada, destacou que todos os ensaios registracionais da escetamina definiram o desfecho primário em apenas quatro semanas, o que é tempo suficiente para aprovação regulatória, mas insuficiente para orientar decisões clínicas de longo prazo [7]. Estudos de mundo real têm tentado cobrir essa lacuna, mas ainda carecem de seguimento superior a 12 meses em amostras representativas [8].

Possíveis vieses — seleção, publicação e efeito placebo: Três tipos de distorção merecem atenção. O viés de seleção é quase inevitável nos ensaios clínicos: quem participa tende a ser mais jovem, ter menos comorbidades físicas e contar com mais suporte social do que o paciente "médio" com DRT no mundo real, o que infla os resultados quando comparados à prática cotidiana [6]. O viés de publicação existe: análises de funil identificaram sinais de que estudos com resultados negativos aparecem menos na literatura, especialmente nos dias imediatamente após a infusão [6]. Mas talvez a limitação mais sofisticada seja a do efeito placebo amplificado. A cetamina não é uma pílula sem sabor nem cor, ela produz experiências perceptíveis: dissociação, sedação, alterações sensoriais. Em um contexto de alta expectativa terapêutica, esses efeitos podem, por si só, gerar uma percepção de melhora. A metanálise de Naudet *et al.* [7] é reveladora aqui: nos ensaios registracionais da escetamina, a diferença média na escala MADRS em quatro semanas foi de 2,94 pontos em relação ao placebo. Estatisticamente significativa? Sim. Clinicamente relevante pelos critérios dos próprios estudos pivotais? Não, o limiar era 6,5 pontos [7].

Nada disso invalida a cetamina. O que invalida seria ignorar essas limitações. A revisão da Lumen *et Virtus* [5] e o estudo de mundo real de Sarlon *et al.* [8], que comparou cetamina racêmica intranasal com escetamina em 76 pacientes e encontrou redução equivalente na escala MADRS (-10,0 vs. -9,3; $p=0,41$), confirmam que há benefício clínico real para subgrupos de pacientes refratários bem selecionados. O



desafio é precisar melhor quem são esses pacientes e por quanto tempo o benefício se sustenta [5,8].

3.2. Farmacologia e Mecanismos de Ação da Cetamina

3.2.1. Farmacologia básica

A cetamina existe desde 1962, quando foi sintetizada como alternativa mais segura à fenciclidina para uso anestésico. Sua ação principal é o bloqueio dos receptores NMDA, mas não de forma simples: ela só consegue se encaixar nesses receptores quando o canal está aberto, ou seja, durante a transmissão sináptica ativa. Esse mecanismo é chamado de open-channel blockade [1].

O que o mundo da psiquiatria acabou descobrindo é que existem dois enantiômeros, duas versões espelhadas da mesma molécula. O enantiômero S(+), chamado de escetamina, tem afinidade quatro vezes maior pelos receptores NMDA do que o R(-) [2]. Além do bloqueio NMDA, a cetamina atua em receptores opioides (κ e μ), receptores monoaminérgicos, canais HCN1 e receptores sigma-1. Essa polivalência farmacológica é, ao mesmo tempo, o que explica seus efeitos antidepressivos e o que está por trás dos seus efeitos colaterais dissociativos [1].

3.2.2. Mecanismos de ação antidepressiva

Entender por que a cetamina funciona tão rapidamente exige mergulhar um pouco na neurobiologia. Quando os receptores NMDA extrasinápticos ficam cronicamente superativados, como acontece na DRT, eles suprimem a produção de BDNF e ativam vias que literalmente destroem sinapses. O cérebro começa a se desgastar por dentro [1].

A cetamina interrompe esse ciclo. Ao bloquear preferencialmente esses receptores extrasinápticos, ela libera a via mTORC1, que funciona como um sinal de reconstrução: aumenta rapidamente a expressão de BDNF, Arc e GluA1, promovendo a



formação de novas sinapses em horas [3,4]. Com os receptores NMDA bloqueados, os receptores AMPA assumem protagonismo e ajudam a restaurar a conectividade entre o córtex pré-frontal, o hipocampo e a amígdala, exatamente o circuito que estava desregulado. Exames de neuroimagem realizados após séries de infusões mostram o que isso significa concretamente: reversão da atrofia dendrítica e aumento do volume hipocampal [1,3].

Uma descoberta mais recente adiciona uma camada ainda mais interessante a essa história. Um metabólito da cetamina, o (2R,6R)-hidroxinorquetamina (HPNK), parece ter efeito antidepressivo próprio, atuando diretamente nos receptores AMPA, sem precisar bloquear os NMDA. Se isso for confirmado em estudos maiores, abre a possibilidade de desenvolver medicamentos que preservam o efeito antidepressivo sem os efeitos dissociativos [1].

3.2.3. Vias de administração

A forma mais estudada e ainda considerada padrão de referência é a infusão intravenosa (IV): 0,5 mg/kg ao longo de 40 minutos, em séries de seis sessões distribuídas por duas a três semanas, com biodisponibilidade de 100% [1]. Dados recentes de Singh *et al.* [6] sugerem que doses menores — até 0,2 mg/kg — já produzem efeito antidepressivo mensurável, e que não há ganho demonstrado acima de 1,0 mg/kg [6].

A escetamina intranasal (Spravato®), aprovada nas doses de 56 mg e 84 mg, com biodisponibilidade de 48%, tem como principal vantagem a viabilidade logística, especialmente para a fase de manutenção, quando o paciente não precisa mais de uma equipe de anestesiologia [1]. Formulações subcutânea, intramuscular e sublingual também estão sendo investigadas. Um dado especialmente interessante veio do Congresso da APA (2025): com cetamina subcutânea, em contexto ambulatorial real, as taxas de resposta superaram 80%, um resultado que, se confirmado em ensaios maiores, pode representar uma alternativa de menor custo e maior alcance [5].



3.3. Eficácia Clínica e Perfil de Segurança

3.3.1. Evidências de eficácia

Os números que a literatura apresenta sobre a cetamina são, para o contexto da DRT, impressionantes. Infusões de 0,5 mg/kg produzem taxas de resposta entre 50% e 70% em populações que já falharam com múltiplos tratamentos, e o efeito começa em duas a quatro horas, não em semanas. As taxas de remissão variam: entre 20% e 40% após uma única infusão, podendo chegar a 40%-60% com a série completa de seis [1]. Uma metanálise que reuniu 2.665 pacientes de 79 estudos de mundo real calculou taxa média de resposta de 45% e de remissão de 30%, e o que chama atenção é que o efeito não diminuiu com infusões repetidas [6].

Para a escetamina intranasal, os estudos registracionais TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3 e SUSTAIN-1 demonstraram superioridade sobre placebo em diversas populações de DRT, incluindo pacientes idosos e aqueles com ideação suicida ativa. Na análise retrospectiva da Harvard/McLean (2025), com 236 pacientes, a cetamina IV teve taxa de resposta de 61% em quatro semanas, contra 54% da escetamina intranasal, uma diferença que não chegou a ser estatisticamente significativa, mas que aponta para uma discreta vantagem da via endovenosa no desfecho de remissão [1].

O estudo de mundo real de Sarlon *et al.* [8] trouxe um dado clinicamente relevante para o Brasil: a cetamina racêmica intranasal, uma formulação que não tem aprovação regulatória específica para depressão, mas que custa muito menos, produziu redução equivalente na escala MADRS em comparação com a escetamina aprovada (-10,0 vs. -9,3; $p=0,41$), satisfazendo o critério de não-inferioridade. Para um país onde o Spravato® permanece inacessível para a maior parte da população, esse resultado é digno de atenção [8].



A revisão da Lumen *et* Virtus (2025) sintetizou essas evidências de forma clara: melhoras significativas em sintomas depressivos e qualidade de vida, com perfil de efeitos adversos aceitável na maioria dos estudos observacionais [5].

Um ponto que merece atenção especial é o efeito antisuicida. Em poucas horas após a infusão, muitos pacientes relatam redução significativa da ideação suicida, um efeito que parece ocorrer de forma independente da melhora depressiva geral, possivelmente por ação em receptores opioides κ e em circuitos ligados ao processamento de valência negativa no nucleus accumbens. A ressalva, honesta, vem de Naudet *et al.* [7]: nos ensaios registracionais da escetamina, esse efeito antisuicida específico não alcançou significância estatística robusta como desfecho primário independente. Mais estudos desenhados especificamente para essa pergunta são necessários [8].

3.3.2. Perfil de segurança e efeitos adversos

Quando usada em doses subanestésicas e em ambiente supervisionado, a cetamina tem um perfil de segurança razoavelmente bem mapeado, mas que exige conhecimento clínico cuidadoso.

Os efeitos dissociativos são os mais frequentes: ocorrem em 15% a 30% dos pacientes durante a infusão e costumam se resolver em uma a duas horas [1]. Elevações de pressão arterial (em média 15-20 mmHg na sistólica) e de frequência cardíaca são esperadas; eventos cardiovasculares clinicamente significativos foram raros, ocorrendo em menos de 2% dos pacientes da coorte da Harvard/McLean [1]. A metanálise da *Frontiers in Pharmacology* [9] quantificou os riscos com precisão: a escetamina aumentou sedação (RR=3,70; IC95% 2,02-6,78) e dissociação (RR=2,36; IC95% 2,10-2,65) em relação ao placebo, sem aumento de eventos adversos graves [9].

Náuseas e vômitos afetam cerca de 20% dos pacientes após infusões IV, mas podem ser amplamente controlados com profilaxia por ondansetrona [1]. As preocupações com cognição merecem contextualização: alterações de memória de



trabalho e funções executivas são comuns durante e logo após a infusão, mas análises de segurança cognitiva mostram que, após séries de seis infusões, não há deterioração significativa. Há inclusive melhora documentada em memória tardia 24 horas após a dose, possivelmente reflexo da própria melhora depressiva [9].

O potencial de abuso é uma preocupação real, especialmente com formulações de uso domiciliar. Mas em contexto supervisionado, os dados são tranquilizadores: um estudo observacional que acompanhou pacientes ao longo de oito sessões de escetamina intranasal não encontrou aumento clinicamente relevante de desejo pelo fármaco [8]. A cistite associada ao uso de cetamina, complicação bem descrita em usuários recreativos de doses altas, é rara em doses terapêuticas, mas merece monitorização uropatológica em tratamentos prolongados [1].

3.3.3. Contraindicações

Nem todos os pacientes são candidatos à cetamina. As contraindicações absolutas são claras: histórico de psicose, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo ou episódio maníaco com sintomas psicóticos; hipertensão arterial descontrolada (acima de 180/110 mmHg); insuficiência coronariana instável; aneurisma intracraniano ou aórtico; e hipersensibilidade conhecida à substância. As contraindicações relativas incluem histórico de abuso de substâncias, transtorno de personalidade borderline com dissociação intensa, gravidez, glaucoma de ângulo fechado e epilepsia sem controle adequado [1]. A seleção criteriosa dos pacientes não é burocracia, é parte fundamental da segurança do tratamento.

3.4. Barreiras de Acesso, Custo e Lacunas Regulatórias

3.4.1. O problema do custo no Brasil



Observa-se uma limitação importante no contexto do acesso à cetamina no Brasil. Temos um tratamento que, nos estudos, funciona para pessoas que passaram anos sem nenhuma resposta aos medicamentos disponíveis, e ao mesmo tempo, esse tratamento está completamente fora do alcance de quem mais precisa dele.

De acordo com o Conselho Federal de Medicina do Paraná (Parecer CRM-PR nº 2942/2025), o custo de série padrão de seis infusões IV em clínicas privadas especializadas custa entre R\$ 9.000,00 a R\$ 18.000,00, e cada frasco de escetamina intranasal sai entre R\$ 1.800,00 a R\$ 3.000,00, fora o valor de honorários dos médicos e da clínica. Nenhum desses tratamentos é coberto pela maioria dos planos de saúde privados. O SUS não os lista entre seus procedimentos. Nos Estados Unidos e na Europa, o Spravato® já conta com aprovação para reembolso em sistemas públicos, o NHS britânico o cobre, sob critérios definidos. No Brasil, o acesso é exclusivamente privado, e caro. Isso não é apenas uma questão econômica. É uma questão de equidade em saúde mental [1].

3.4.2. Protocolos e regulamentação

Além do custo, há outro obstáculo importante: a falta de padronização. Não existe, até hoje, consenso internacional sobre quantas infusões são necessárias na fase aguda, qual dose é ideal para cada perfil de paciente, como deve ser feita a manutenção, se e como integrar psicoterapia ao tratamento, ou qual a melhor forma de descontinuar [1]. O estudo da Harvard/McLean (2025) identificou variabilidade expressiva de protocolos mesmo dentro de um único centro de excelência, o que compromete tanto a comparabilidade entre estudos quanto a geração de evidências de alto nível [1].

No Brasil, o movimento por regulamentação existe e está crescendo. Nos Congressos Brasileiros de Psiquiatria de 2024 e 2025, houve chamadas explícitas para que a CONITEC avalie a incorporação da escetamina para DRT. O Conselho Federal de Medicina, em sua Nota Técnica n.º 27/2024, estabeleceu que o uso terapêutico da cetamina deve ser restrito a serviços com infraestrutura de anestesiologia e psiquiatria,



equipe multidisciplinar e protocolo aprovado por comitê de ética [4]. São passos na direção certa, mas ainda insuficientes para transformar o cenário de acesso.

3.5. Perspectivas Futuras

Há várias frentes de desenvolvimento que merecem acompanhamento, a mais promissora talvez seja a busca por análogos da cetamina sem efeitos dissociativos. Moléculas como rapastinel e relmacitant, além das pesquisas sobre o metabólito HPNK, representam a tentativa de preservar o mecanismo de ação antidepressivo eliminando o que mais limita o uso clínico amplo da cetamina [1].

A cetamina combinada com psicoterapia, o que se chama de ketamine-assisted psychotherapy (KAP), é outro caminho em investigação. A ideia faz sentido: se a cetamina abre uma janela de maior plasticidade cerebral, talvez seja possível aproveitá-la para que o trabalho psicoterapêutico produza efeitos mais duradouros. As evidências preliminares são animadoras, mas ainda insuficientes para recomendações formais, os protocolos são muito variados e as amostras, pequenas.

No médio prazo, biomarcadores capazes de prever quem vai responder, como polimorfismos em receptores NMDA e padrões de eletroencefalografia quantitativa, e ferramentas de inteligência artificial para personalizar protocolos prometem reduzir o trial-and-error que ainda caracteriza o uso da cetamina na prática clínica. Uma formulação oral de cetamina de liberação prolongada (R-107) demonstrou viabilidade em ensaio de fase 2, abrindo perspectiva para uso domiciliar, o que mudaria completamente a equação do custo operacional.

No contexto brasileiro, a convergência entre dados de mundo real apresentados em congressos internacionais, a crescente produção científica nacional, em periódicos como *Lumen et Virtus* [2025], *Studies in Health Sciences* (2025) e *Brazilian Journal of Health Review* (2025) e a pressão crescente de sociedades médicas indica que o cenário regulatório deve evoluir nos próximos anos. A pergunta não é mais se a cetamina



funciona. É quando e como vamos garantir que quem precisa dela possa, de fato, acessá-la [4,5].

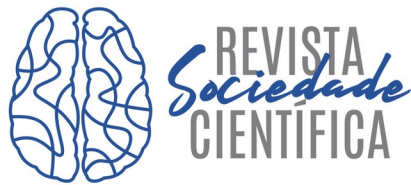
4. **Considerações finais**

A cetamina representa um avanço relevante no tratamento da depressão resistente, com evidências consistentes de resposta rápida em populações que não respondem às terapias convencionais. Seu mecanismo de ação, relacionado à modulação do sistema glutamatérgico e à indução de neuroplasticidade, amplia as possibilidades terapêuticas além dos antidepressivos tradicionais. No entanto, limitações importantes devem ser consideradas, incluindo a heterogeneidade dos protocolos utilizados, o seguimento predominantemente de curto prazo e as incertezas quanto à segurança em longo prazo. Além disso, os potenciais efeitos adversos e o risco de uso inadequado reforçam a necessidade de indicação criteriosa e acompanhamento especializado. No contexto brasileiro, barreiras relacionadas ao custo, à regulamentação e à disponibilidade do tratamento ainda restringem o acesso, especialmente no sistema público de saúde.

Dessa forma, embora a cetamina se consolide como uma alternativa terapêutica promissora, sua incorporação mais ampla na prática clínica depende de estudos adicionais, maior padronização dos protocolos e estratégias que garantam acesso seguro e equitativo.

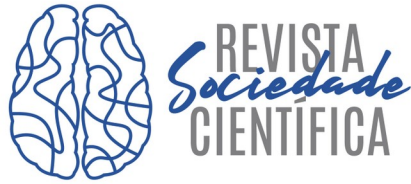
5. **Declaração de direitos**

Os autores declaram ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declaram que as imagens e textos publicados são de responsabilidade dos autores, e não possuem direitos autorais reservados a terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declaram respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declaram não cometer plágio ou autoplágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.



6. Referências

1. Harvard Medical School / McLean Hospital. Comparative effects of repeated ketamine infusion versus intranasal esketamine in patients with treatment-resistant depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry*. 2025;86(4).
2. Rush AJ, *et al*. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
3. Li N, *et al*. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329(5994):959-64.
4. Conselho Federal de Medicina (CFM). Nota Técnica n.º 27/2024: Uso terapêutico da cetamina e escetamina em transtornos depressivos refratários. Diário Oficial da União. Brasília; 2024.
5. Halpape K, *et al*. Uso da Ketamina Intranasal no Tratamento da Depressão Refratária: Evidências atuais sobre eficácia e segurança. *Lumen et Virtus*. 2025;16(53). [PMID: 41616859]
6. Singh B, Prokop LJ, *et al*. Efficacy of intravenous ketamine and intranasal esketamine with dose escalation for major depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2024;355:157-168. [PMID: 38537759]
7. Naudet F, *et al*. Efficacy and safety of esketamine for treatment-resistant depression: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *BMC Medicine*. 2025. [PMID: 41310599]
8. Sarlon J, Thomi D, Brühl AB, Liwinski T, Lang UE. Real-world comparison of intranasal racemic ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: a retrospective observational study. *J Affect Disord*. 2026 May 1;400:121208. [PMID: 41577046]



9. Frontiers in Pharmacology. Comparative safety and tolerability of ketamine and esketamine for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2025. doi: 10.3389/fphar.2025.1681060.
10. Berman RM, *et al.* Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000;47(4):351-4.
11. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017.