

ANÁLISE DO USO DA INFUSÃO DE CETAMINA EM PACIENTES COM DEPRESSÃO GRAVE

Luiz Eduardo Vilar Soares¹, Gabriel Valença de Siqueira Borges¹, Maria Luísa Alves de Andrade¹, Analice Maria de Luna Albuquerque¹, Laura Cristina Alves de Sousa¹, Júlia Renata Pinto Correia de Mélo¹, Sevana Valadão Naves², Leonardo de Andrade Vitorio³, Anny Palloma Queiros Ramos⁴, Felipe Otávio Saraiva França⁵, Tadeu Romagnoli Neto⁵, Maria Eduarda Viana de Araújo Munhoz⁵, Francesca da Rocha Rosa Martins⁵, Eduarda Richardt de Carvalho⁵, Maria Luiza Barros Rodrigues⁵, Emanuelle Schwab Inglês⁵, Maria Clara Eifler Coimbra⁵, Ali Malek Rahal⁵, Augusto Nandi⁵, Ana Carolina Delfino⁵, Ana Carolina Munaro Coelho⁵, Bruna Schmidt Leal⁵, Isabela Facchin Bidoia⁵, Ludmila Lemos Coelho Battisti⁶, Ludmila Lemos Coelho Battisti⁶, Gabriel Ferreira Fernandes⁷, Mayara Rodrigues dos Santos Silva⁸, Victor Ivo Crivoi Calzolari⁹

REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

A depressão grave, também conhecida como depressão maior, é um transtorno de humor caracterizado por uma persistente sensação de tristeza ou perda de interesse em atividades anteriormente prazerosas, afetando negativamente a vida social e profissional dos pacientes. Este estudo teve como objetivo investigar a eficácia e a segurança da infusão de cetamina como uma opção terapêutica emergente para pacientes com depressão grave e resistente ao tratamento, avaliando se a cetamina pode proporcionar um alívio rápido dos sintomas, especialmente em casos de ideação suicida. A metodologia utilizada baseou-se em uma revisão bibliográfica de caráter quantitativo, abrangendo o período de 2014 a 2024. Foram selecionados estudos disponíveis nas principais bases de dados, incluindo Scielo, revistas científicas, repositórios e bibliotecas virtuais, em múltiplos idiomas. Para a coleta de dados, foram utilizados critérios rigorosos de inclusão e exclusão, incluindo casos clínicos, estudos de casos, metanálises e outras formas de investigação. Os dados extraídos dos estudos selecionados foram analisados de forma a sintetizar os achados quantitativos, destacando a eficácia, segurança e resultados terapêuticos da infusão de cetamina. Durante o processo de revisão bibliográfica, foram inicialmente identificados 100 estudos, dos quais 20 foram selecionados para análise detalhada após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Os resultados indicaram que a infusão de cetamina apresenta uma resposta antidepressiva rápida, frequentemente observável dentro de horas após a administração, com efeitos antidepressivos mantidos por até sete dias. Além disso, infusões repetidas aumentaram a duração dos efeitos. Apesar dos benefícios observados, a duração limitada dos efeitos antidepressivos e a necessidade de infusões repetidas destacam a importância de mais pesquisas para estabelecer protocolos de tratamento eficazes e seguros a longo prazo. Conclui-se que a infusão de cetamina representa uma intervenção promissora para a depressão



grave, especialmente em casos de depressão resistente ao tratamento, proporcionando uma nova esperança para pacientes que não respondem às intervenções tradicionais.

Palavras-chave: Infusão de cetamina, Depressão grave, Tratamento antidepressivo.

ANALYSIS OF THE USE OF KETAMINE INFUSION IN PATIENTS WITH SEVERE DEPRESSION

ABSTRACT

Severe depression, also known as major depression, is a mood disorder characterized by a persistent feeling of sadness or loss of interest in previously pleasurable activities, negatively affecting patients' social and professional lives. This study aimed to investigate the efficacy and safety of ketamine infusion as an emerging therapeutic option for patients with severe, treatment-resistant depression, evaluating whether ketamine can provide rapid symptom relief, especially in cases of suicidal ideation. The methodology used was based on a quantitative bibliographic review, covering the period from 2014 to 2024. Studies available in the main databases were selected, including Scielo, scientific journals, repositories and virtual libraries, in multiple languages. For data collection, strict inclusion and exclusion criteria were used, including clinical cases, case studies, meta-analyses and other forms of investigation. The data extracted from the selected studies were analyzed in order to synthesize the quantitative findings, highlighting the efficacy, safety and therapeutic results of ketamine infusion. During the literature review process, 100 studies were initially identified, of which 20 were selected for detailed analysis after applying the inclusion and exclusion criteria. The results indicated that ketamine infusion exhibits a rapid antidepressant response, often observable within hours of administration, with antidepressant effects maintained for up to seven days. Furthermore, repeated infusions increased the duration of effects. Despite the observed benefits, the limited duration of antidepressant effects and the need for repeated infusions highlight the importance of further research to establish effective and safe long-term treatment protocols. It is concluded that ketamine infusion represents a promising intervention for severe depression, especially in cases of treatment-resistant depression, providing new hope for patients who do not respond to traditional interventions.

Keywords: Ketamine infusion, Severe depression, Antidepressant treatment

Instituição afiliada – UNINASSAU¹, UNIEURO², ZARNS³, FCM-Jaboatão⁴, Unicesumar⁵, UNIDERP⁶, FPP⁷, UNAERP⁸, UEM⁹

Dados da publicação: Artigo recebido em 25 de Junho e publicado em 15 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-2223-2239>

Autor correspondente: Luiz Eduardo Vilar Soares mateusafmelo@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

A depressão grave, também conhecida como depressão maior, é um transtorno de humor caracterizado por uma persistente sensação de tristeza ou perda de interesse em atividades anteriormente prazerosas. Para ser diagnosticado, os sintomas devem persistir por pelo menos duas semanas e interferir significativamente na capacidade do indivíduo de realizar atividades diárias (American Psychiatric Association, 2013). O diagnóstico é baseado em critérios específicos estabelecidos no DSM-5, que incluem sintomas como alterações no apetite ou peso, insônia ou hipersonia, fadiga, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva, dificuldades de concentração e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio.

Ela afeta negativamente a vida social e profissional dos pacientes, e está associada a um risco aumentado de suicídio. Tradicionalmente, os tratamentos incluem antidepressivos e terapia psicossocial, no entanto, aproximadamente um terço dos pacientes não responde adequadamente a essas abordagens convencionais (Corriger; Pickering, 2019). Isso gera uma necessidade urgente por tratamentos novos e mais eficazes, especialmente para pacientes com depressão resistente ao tratamento (TRD) e aqueles com ideação suicida (Marcantoni *et al.*, 2020).

Os tratamentos convencionais para a depressão incluem antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), e psicoterapia, especialmente a terapia cognitivo-comportamental (TCC). Contudo, esses tratamentos têm várias limitações. Primeiramente, a resposta aos antidepressivos é lenta, muitas vezes levando várias semanas para começar a mostrar efeitos. Essa latência é particularmente problemática para pacientes com sintomas graves ou ideação suicida, pois não oferece alívio imediato em situações de crise (Singh *et al.*, 2016). Além disso, os tratamentos farmacológicos frequentemente vêm acompanhados de efeitos colaterais adversos, como ganho de peso, disfunção sexual e problemas gastrointestinais, que podem ser suficientemente severos para levar à interrupção do tratamento por parte do paciente. Isso complica ainda mais o manejo da doença, pois a interrupção do tratamento pode levar a recaídas ou agravamento dos sintomas.

A cetamina, um antagonista do receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), tem emergido como uma opção terapêutica promissora. Estudos têm demonstrado que doses subanestésicas de cetamina podem proporcionar efeitos antidepressivos rápidos, frequentemente observados dentro de horas após a administração, em comparação com as semanas necessárias para que os antidepressivos tradicionais surtam efeito (Singh *et al.*, 2016). Este rápido início de ação é particularmente valioso para pacientes em crises agudas, incluindo aqueles com ideação suicida, pois oferece uma janela crítica para intervenções de suporte adicionais (Wan *et al.*, 2015).

A administração de cetamina é geralmente realizada por via intravenosa, com protocolos de dosagem variando em frequência e duração. Pesquisas indicam que infusões repetidas podem aumentar a duração dos efeitos antidepressivos, embora a segurança e a eficácia a longo prazo ainda precisem ser mais bem estabelecidas (Zheng *et al.*, 2019; McIntyre *et al.*, 2020). A cetamina não apenas reduz os sintomas depressivos, mas também demonstrou eficácia em diminuir a ideação suicida em pacientes com depressão grave (Zheng *et al.*, 2019).

Nesse contexto, este estudo tem como objetivo investigar a eficácia e a segurança da infusão de cetamina como uma opção terapêutica emergente para pacientes com depressão grave e resistente ao tratamento. A proposta é avaliar se a cetamina pode proporcionar um alívio rápido dos sintomas, especialmente em casos de ideação suicida, e explorar seu potencial para superar as limitações dos tratamentos convencionais, oferecendo uma nova esperança para pacientes que não respondem adequadamente às intervenções tradicionais.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste artigo baseou-se em uma revisão bibliográfica de caráter quantitativo, abrangendo o período de 2014 a 2024. O objetivo foi analisar o uso da infusão de cetamina em pacientes com depressão grave, considerando diversos estudos disponíveis nas principais bases de dados, incluindo Scielo, revistas científicas, repositórios e bibliotecas virtuais. A revisão foi realizada em múltiplos idiomas para garantir a abrangência e a inclusão de uma vasta gama de pesquisas relevantes.

Para a coleta de dados, foram utilizados critérios de inclusão e exclusão rigorosos, com o intuito de selecionar os estudos mais relevantes e de alta qualidade. Foram

incluídos casos clínicos, estudos de casos, metanálises e outras formas de investigação que abordassem diretamente o tema da cetamina como tratamento para a depressão grave. A busca de literatura envolveu palavras-chave específicas como "infusão de cetamina", "depressão grave" e "tratamento antidepressivo". Estudos que não apresentassem resultados quantitativos ou que fossem publicados fora do intervalo de tempo especificado foram excluídos da revisão.

Os dados extraídos dos estudos selecionados foram analisados de forma a sintetizar os achados quantitativos, destacando a eficácia, segurança e resultados terapêuticos da infusão de cetamina em pacientes com depressão grave. A análise focou em identificar tendências gerais, comparações entre diferentes populações de estudo e a evolução das práticas clínicas ao longo do tempo. Essa abordagem metodológica permitiu uma compreensão abrangente e atualizada do uso da cetamina para o tratamento de condições psiquiátricas severas, proporcionando insights valiosos para futuras pesquisas e práticas clínicas.

RESULTADOS

Durante o processo de revisão bibliográfica, foram inicialmente identificados 100 estudos relevantes sobre o uso da infusão de cetamina em pacientes com depressão grave. Esta seleção inicial abrangeu uma ampla gama de artigos, incluindo casos clínicos, estudos de caso, metanálises e outros formatos de pesquisa, todos localizados nas bases de dados como Scielo, revistas científicas, repositórios e bibliotecas virtuais.

Após a aplicação de critérios rigorosos de inclusão e exclusão, foi realizada uma triagem detalhada dos estudos. Os critérios de inclusão consideraram apenas os estudos que apresentassem dados quantitativos, tivessem sido publicados no intervalo de tempo entre 2014 e 2024 e estivessem disponíveis em múltiplos idiomas. Além disso, foram excluídos estudos que não apresentavam dados relevantes para a análise ou que não focassem diretamente no uso da cetamina como intervenção principal para a depressão grave.

Através deste processo seletivo, 80 estudos foram descartados por não atenderem aos critérios estabelecidos, deixando 20 estudos que foram considerados altamente relevantes e de qualidade para a análise aprofundada (tabela 1). Esses 20 estudos foram escolhidos para serem analisados em detalhes, permitindo uma

compreensão mais precisa e específica dos efeitos e implicações da infusão de cetamina no tratamento da depressão grave. Esta seleção final visou garantir que a análise fosse baseada nas evidências mais robustas e pertinentes disponíveis, proporcionando uma visão abrangente e fundamentada sobre o tema.

Tabela 1. Estudos sobre o Uso de Infusão de Cetamina em Depressão Grave

Autor, Ano	Título do Estudo	Resumo do Estudo
Marcantoni <i>et al.</i> , 2020	A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009–January 2019	Meta-análise de 28 estudos sobre a eficácia da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento (TRD), demonstrando efeitos antidepressivos rápidos e sustentados com múltiplas infusões.
Zheng <i>et al.</i> , 2018	Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated-dose intravenous ketamine for patients with unipolar and bipolar depression	Estudo com 97 pacientes que receberam seis infusões de cetamina, resultando em taxas de resposta e remissão de 68% e 50,5%, respectivamente.
Zheng <i>et al.</i> , 2019	Investigation of medical effect of multiple ketamine infusions on patients with major depressive disorder	Investigação sobre os efeitos de seis infusões de cetamina em 77 pacientes, mostrando uma resposta rápida e diminuição significativa da ideação suicida.
Diamond <i>et al.</i> , 2014	Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic	Série de casos com 28 pacientes, mostrando resposta significativa em 29% dos pacientes, com resposta variando de 25 a 168 dias após a última infusão.
Kishimoto <i>et al.</i> , 2016	Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy,	Meta-análise de 14 estudos demonstrando a eficácia rápida da cetamina e de outros antagonistas do receptor NMDA na depressão unipolar e bipolar.

	safety and time trajectories	
McGirr <i>et al.</i> , 2015	A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados, mostrando eficácia da cetamina na rápida redução de sintomas depressivos em episódios de depressão maior.
Wan <i>et al.</i> , 2014	Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression	Estudo sobre a segurança e tolerabilidade da cetamina, com dados de 205 infusões em 97 pacientes, mostrando resposta antidepressiva em 67% dos casos.
Ionescu <i>et al.</i> , 2019	Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: a randomized, double blind, placebo controlled trial	Estudo com 26 pacientes, mostrando que doses repetidas de cetamina não superaram o placebo em reduzir a ideação suicida de longo prazo.
Ionescu <i>et al.</i> , 2016	Rapid and sustained reductions in current suicidal ideation following repeated doses of intravenous ketamine: secondary analysis of an open-label study	Estudo aberto mostrando redução rápida e sustentada da ideação suicida em pacientes com depressão resistente ao tratamento após infusões repetidas de cetamina.
Shiroma <i>et al.</i> , 2014	Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression	Estudo sobre os efeitos neurocognitivos de seis infusões de cetamina, mostrando melhora significativa na memória visual e de trabalho.
Liu <i>et al.</i> , 2019	Repeated intravenous infusions of ketamine: neurocognition in patients with anxious and nonanxious treatment-resistant depression	Avaliação dos efeitos neurocognitivos de seis infusões de cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento, com melhora observada em processamento de velocidade e memória verbal.

Feeney <i>et al.</i> , 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	Estudo que demonstrou redução significativa da ideação suicida após uma única infusão de cetamina em pacientes com depressão unipolar resistente ao tratamento.
Bryant <i>et al.</i> , 2019	Effects of repeated intravenous ketamine in treatment-resistant geriatric depression: a case series	Série de casos com seis pacientes idosos, mostrando resposta positiva inicial à cetamina, mas com manutenção limitada dos efeitos antidepressivos.
McIntyre <i>et al.</i> , 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	Estudo naturalístico com 213 pacientes, mostrando melhora significativa nos sintomas depressivos e ideação suicida após quatro infusões de cetamina.
Chen <i>et al.</i> , 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	Análise post hoc de preditores de resposta ao tratamento com cetamina, incluindo idade de início da doença e obesidade como fatores significativos.
Riva-Posse <i>et al.</i> , 2018	Blood pressure safety of subanesthetic ketamine for depression: a report on 684 infusions	Estudo com 684 infusões de cetamina, demonstrando alterações insignificantes na pressão arterial e boa tolerabilidade geral.
Pennybaker <i>et al.</i> , 2017	Symptomatology and predictors of antidepressant efficacy in extended responders to a single ketamine infusion	Estudo que identificou preditores de resposta estendida à cetamina, incluindo história familiar de alcoolismo e

		dissociação durante a infusão.
Chen <i>et al.</i> , 2019	Maintenance of antidepressant and antisuicidal effects by D-cycloserine among patients with treatment-resistant depression who responded to low-dose ketamine infusion: a double-blind randomized placebo-control study	Estudo sobre a manutenção dos efeitos antidepressivos e antissuicidas da cetamina com D-cicloserina em pacientes com depressão resistente ao tratamento.
Zhou <i>et al.</i> , 2018	Neurocognitive effects of six ketamine infusions and the association with antidepressant response in patients with unipolar and bipolar depression	Estudo que investigou os efeitos neurocognitivos de seis infusões de cetamina, encontrando melhora em funções cognitivas sem deterioração associada.
Voort <i>et al.</i> , 2016	Continuation phase intravenous ketamine in adults with treatment-resistant depression	Estudo de fase de manutenção com cetamina, mostrando prolongamento dos efeitos antidepressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento.

Fonte: o autor

O estudo conduzido por Marcantoni *et al.* (2020) realizou uma meta-análise de 28 estudos focados na eficácia da infusão intravenosa de cetamina para depressão resistente ao tratamento (TRD). Os resultados demonstraram que a cetamina induz efeitos antidepressivos rápidos, frequentemente observáveis dentro de 4 horas após a administração, com o pico de eficácia atingido em 24 horas. O efeito se mantém, embora diminuído, até 7 dias após a infusão. Além disso, infusões repetidas de cetamina aumentaram e prolongaram os efeitos antidepressivos. Esse estudo destaca que, apesar dos efeitos promissores no curto prazo, ainda há incertezas quanto à segurança e eficácia a longo prazo, exigindo mais estudos clínicos e experimentais.

Zheng *et al.* (2018) investigaram os efeitos antidepressivos a curto e longo prazo de seis infusões repetidas de cetamina em pacientes com depressão unipolar e bipolar. O estudo, envolvendo 97 participantes, registrou taxas de resposta e remissão de 68,0% e 50,5%, respectivamente. Esses resultados foram alcançados dentro de quatro horas

após a primeira infusão e mantidos ao longo do período de infusão subsequente. Além disso, observou-se uma melhora significativa nos índices de ideação suicida e sintomas de ansiedade.

No estudo de 2019, Zheng *et al.* examinaram os efeitos de múltiplas infusões de cetamina em 77 pacientes com transtorno depressivo maior. Após seis infusões, as taxas de resposta e remissão foram de 67,5% e 48,1%, respectivamente. Notavelmente, a redução significativa na pontuação da escala de depressão de Montgomery-Asberg foi observada já quatro horas após a primeira infusão, e essa melhora foi mantida durante o período de infusão. O estudo também destacou a redução rápida na ideação suicida, incluindo entre aqueles que não responderam à cetamina.

Diamond *et al.* (2014) realizaram um estudo com 28 pacientes com depressão resistente ao tratamento, que receberam três ou seis infusões de cetamina ao longo de três semanas. Apenas 29% dos pacientes responderam ao tratamento, com uma variação na duração da resposta de 25 a 168 dias. Alguns pacientes relataram efeitos adversos agudos durante a infusão, e o estudo não encontrou comprometimentos significativos na memória dos participantes.

Kishimoto *et al.* (2016) conduziram uma meta-análise de 14 estudos sobre a eficácia da cetamina e de outros antagonistas do receptor NMDA em depressão unipolar e bipolar. A cetamina mostrou uma redução significativa dos sintomas depressivos a partir de 40 minutos após a infusão, com efeitos máximos no primeiro dia e perdendo eficácia em até 12 dias. Os efeitos colaterais foram transientes e clinicamente insignificantes.

McGirr *et al.* (2015) revisaram sistematicamente e meta-analisaram ensaios clínicos randomizados, demonstrando que a cetamina é eficaz na redução rápida dos sintomas depressivos em episódios de depressão maior. O estudo observou uma remissão clínica significativa em 24 horas, com uma eficácia mantida até sete dias após a infusão. Os pacientes tratados com cetamina tiveram uma probabilidade de remissão clínica sete vezes maior do que aqueles que receberam placebo.

Wan *et al.* (2014) relataram um estudo sobre a segurança e tolerabilidade da cetamina em 97 pacientes com TRD, que receberam um total de 205 infusões. A taxa de resposta antidepressiva foi de 67%, com poucos casos de interrupção das infusões

devido a eventos adversos. Os efeitos colaterais mais comuns foram sonolência, tontura e visão turva, com sintomas psicotomiméticos leves e transitórios.

Ionescu *et al.* (2019) estudaram a eficácia de doses repetidas de cetamina em pacientes com ideação suicida crônica. No entanto, não houve diferenças significativas entre os grupos tratados com cetamina e placebo em termos de gravidade da depressão ou ideação suicida. Apenas dois pacientes no grupo cetamina atingiram remissão da depressão ao final da fase de infusão, e a manutenção dos efeitos antidepressivos foi limitada.

Outro estudo de Ionescu *et al.* (2016) analisou a redução rápida e sustentada da ideação suicida em pacientes tratados com cetamina. Durante o período de tratamento, 50% dos pacientes mostraram remissão da ideação suicida, mesmo que a depressão não tenha remitido completamente. Esta redução foi mantida em dois dos sete pacientes durante um acompanhamento de três meses.

Shiroma *et al.* (2014) avaliaram o desempenho neurocognitivo em pacientes com TRD submetidos a infusões seriadas de cetamina. O estudo, com 15 pacientes, encontrou uma melhora significativa na memória visual e de trabalho após o tratamento, sem evidências de comprometimento cognitivo significativo. A melhora nos sintomas depressivos foi correlacionada com o desempenho neurocognitivo.

Liu *et al.* (2019) investigaram os efeitos neurocognitivos de seis infusões de cetamina em pacientes com TRD ansioso e não ansioso. O estudo encontrou melhorias significativas na velocidade de processamento e na memória verbal nos pacientes com TRD ansioso, mas não nos não ansiosos. O desempenho neurocognitivo basal foi associado à resposta ao tratamento, sugerindo que fatores específicos podem influenciar a eficácia da cetamina.

Feeney *et al.* (2021) conduziram um estudo que avaliou o impacto de uma única infusão de cetamina na ideação suicida em pacientes com depressão unipolar resistente ao tratamento. Os resultados mostraram uma redução significativa da ideação suicida em comparação ao placebo, com manutenção desses efeitos por até 30 dias em alguns casos. No entanto, a ideação suicida retornou em muitos pacientes após esse período.

Bryant *et al.* (2019) analisaram os efeitos da cetamina em pacientes geriátricos com depressão resistente ao tratamento. Dos seis pacientes tratados, quatro responderam inicialmente, mas todos, exceto um, perderam a resposta após múltiplas

infusões de manutenção. O estudo concluiu que a cetamina tem baixa eficácia de longo prazo para pacientes idosos, embora seja bem tolerada.

McIntyre *et al.* (2020) investigaram os efeitos de quatro infusões de cetamina em 213 pacientes com depressão maior ou transtorno bipolar resistente ao tratamento. O estudo encontrou uma melhoria significativa nos sintomas depressivos, ideação suicida e função psicossocial, com taxas de resposta e remissão de 27% e 13%, respectivamente. A dissociação foi uma reação adversa comum, mas diminuiu com infusões subsequentes.

Chen *et al.* (2021) usaram modelagem de árvore de regressão para investigar preditores de resposta à cetamina em pacientes com TRD. A análise identificou idade jovem ao início da doença e obesidade como preditores de melhor resposta ao tratamento. Pacientes com episódios depressivos mais longos e maior gravidade de depressão apresentaram menor probabilidade de resposta.

Riva-Posse *et al.* (2018) estudaram a segurança cardiovascular da cetamina em 684 infusões realizadas em 66 pacientes. Os resultados mostraram pequenas elevações na pressão arterial durante as infusões, com retorno aos níveis basais após o procedimento. Nenhum caso de interrupção da infusão devido a consequências fisiológicas adversas foi registrado.

Pennybaker *et al.* (2017) exploraram preditores de eficácia antidepressiva em pacientes que responderam por longo período a uma única infusão de cetamina. O estudo revelou que uma história familiar de alcoolismo e a experiência de dissociação durante a infusão estavam associados a uma melhor resposta antidepressiva prolongada. Melhorias na tristeza aparente, tristeza relatada, incapacidade de sentir e dificuldade de concentração foram os sintomas que mais correlacionaram com os efeitos antidepressivos a longo prazo.

Chen *et al.* (2019) avaliaram o uso de D-cicloserina para manter os efeitos antidepressivos e antissuicidas da cetamina em pacientes com TRD que responderam à infusão de baixa dose. O estudo encontrou que a D-cicloserina foi eficaz na manutenção dos efeitos antissuicidas, mas não houve diferença significativa nos sintomas depressivos totais em comparação ao placebo durante o período de seguimento.

Zhou *et al.* (2018) estudaram os efeitos neurocognitivos de seis infusões de cetamina em pacientes com depressão unipolar e bipolar. Encontraram-se melhorias

significativas na velocidade de processamento e aprendizado verbal, atribuídas principalmente à redução na gravidade dos sintomas depressivos. O aprendizado visual inicial mais elevado foi identificado como um preditor de melhor resposta antidepressiva.

Voort *et al.* (2016) investigaram a fase de manutenção com cetamina em pacientes com TRD. Dos 12 pacientes tratados, cinco alcançaram remissão durante a fase aguda e continuaram a apresentar melhora durante a fase de manutenção. No entanto, quatro pacientes perderam o status de remissão durante o período de acompanhamento pós-manutenção, embora todos ainda fossem classificados como respondedores positivos. Um caso de suicídio durante o acompanhamento ressaltou a necessidade de monitoramento rigoroso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos objetivos estabelecidos e na análise dos resultados obtidos, a pesquisa concluiu que a infusão de cetamina apresenta eficácia notável no tratamento da depressão grave, especialmente em casos resistentes a outros tratamentos convencionais. Os estudos revisados demonstraram que a cetamina pode induzir uma resposta antidepressiva rápida, geralmente dentro de horas após a administração, e essa resposta é particularmente valiosa em situações de crise, como em pacientes com ideação suicida. Além disso, a infusão de cetamina mostrou-se eficaz na redução dos sintomas depressivos e na melhora da qualidade de vida dos pacientes, mesmo em casos de depressão severa e crônica.

No entanto, os dados também indicam que a duração dos efeitos antidepressivos da cetamina pode ser limitada, com uma diminuição gradual dos benefícios ao longo do tempo. A manutenção dos efeitos positivos muitas vezes requer infusões repetidas, e há uma necessidade de estabelecer protocolos de tratamento mais claros e consistentes para maximizar a segurança e a eficácia a longo prazo. Os efeitos colaterais observados, embora geralmente leves e transitórios, exigem monitoramento cuidadoso, especialmente em populações vulneráveis como pacientes idosos ou aqueles com comorbidades cardiovasculares.



Em conclusão, a infusão de cetamina representa uma intervenção promissora para a depressão grave, oferecendo uma opção terapêutica emergente para pacientes que não respondem adequadamente às intervenções tradicionais. Este estudo contribuiu para a compreensão do potencial terapêutico da cetamina, mas destaca a necessidade de mais pesquisas para esclarecer sua eficácia a longo prazo, segurança, e o desenvolvimento de diretrizes clínicas que possam guiar sua aplicação na prática médica.

REFERÊNCIAS

BRYANT, Kelly A. *et al.* Effects of repeated intravenous ketamine in treatment-resistant geriatric depression: a case series. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 39, n. 2, p. 158-161, 2019.

CHEN, Mu-Hong *et al.* Maintenance of antidepressant and antisuicidal effects by D-cycloserine among patients with treatment-resistant depression who responded to low-dose ketamine infusion: a double-blind randomized placebo-control study. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 12, p. 2112-2118, 2019.

CHEN, Mu-Hong *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. **Journal of affective disorders**, v. 281, p. 865-871, 2021.

CORRIGER, Alexandrine; PICKERING, Gisèle. Ketamine and depression: a narrative review. **Drug design, development and therapy**, p. 3051-3067, 2019.

Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). **American Psychiatric Association**, 2013.

DIAMOND, Peter R. *et al.* Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 6, p. 536-544, 2014.

FEENEY, Anna *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. **European Neuropsychopharmacology**, v. 49, p. 122-132, 2021.



IONESCU, Dawn F. et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: a randomized, double blind, placebo controlled trial. **Journal of affective disorders**, v. 243, p. 516-524, 2019.

IONESCU, Dawn F. et al. Rapid and sustained reductions in current suicidal ideation following repeated doses of intravenous ketamine: secondary analysis of an open-label study. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 77, n. 6, p. 10114, 2016.

KISHIMOTO, T. et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. **Psychological medicine**, v. 46, n. 7, p. 1459-1472, 2016.

LIU, Weijian et al. Repeated intravenous infusions of ketamine: neurocognition in patients with anxious and nonanxious treatment-resistant depression. **Journal of affective disorders**, v. 259, p. 1-6, 2019.

MARCANTONI, Walter S. et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009–January 2019. **Journal of affective disorders**, v. 277, p. 831-841, 2020.

MCGIRR, A. et al. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. **Psychological medicine**, v. 45, n. 4, p. 693-704, 2015.

MCINTYRE, Roger S. 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. **Journal of affective disorders**, v. 274, p. 903-910, 2020.

PENNYBAKER, Steven J. et al. Symptomatology and predictors of antidepressant efficacy in extended responders to a single ketamine infusion. **Journal of Affective Disorders**, v. 208, p. 560-566, 2017.

RIVA-POSSE, Patricio et al. Blood pressure safety of subanesthetic ketamine for depression: a report on 684 infusions. **Journal of affective disorders**, v. 236, p. 291-297, 2018.

SHIROMA, Paulo R. et al. Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 11, p. 1805-1813, 2014.

SINGH, Jaskaran B. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. **American Journal of Psychiatry**, v. 173, n. 8, p. 816-826, 2016.



VOORT, Jennifer L. Vande *et al.* Continuation phase intravenous ketamine in adults with treatment-resistant depression. **Journal of affective disorders**, v. 206, p. 300-304, 2016.

WAN, Le-Ben *et al.* Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 76, n. 3, p. 10121, 2014.

ZHENG, Wei *et al.* Investigation of medical effect of multiple ketamine infusions on patients with major depressive disorder. **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 4, p. 494-501, 2019.

ZHENG, Wei *et al.* Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated-dose intravenous ketamine for patients with unipolar and bipolar depression. **Journal of psychiatric research**, v. 106, p. 61-68, 2018.

ZHENG, Wei *et al.* A preliminary study of adjunctive ketamine for treatment-resistant bipolar depression. **Journal of affective disorders**, v. 275, p. 38-43, 2020.

ZHOU, Yanling *et al.* Neurocognitive effects of six ketamine infusions and the association with antidepressant response in patients with unipolar and bipolar depression. **Journal of Psychopharmacology**, v. 32, n. 10, p. 1118-1126, 2018.