



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



Uso da cetamina no tratamento da depressão maior resistente ao tratamento: uma revisão da literatura

Kristen Garcia Costa ¹, Gabriela Sensi Santhiago ², Daniel Cardoso Madeira ³, Dafne Ercole Guareschi ⁴, Kelly Maria Murbach ⁵



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n8p1510-1524>

Artigo recebido em 26 de Julho e publicado em 26 de Agosto de 2026

REVISÃO DA LITERATURA

RESUMO

Introdução: O transtorno depressivo maior constitui uma importante causa de incapacidade e comprometimento da qualidade de vida. Entre os pacientes que não apresentam resposta adequada a tratamentos antidepressivos convencionais, destaca-se a depressão resistente ao tratamento, para a qual permanecem limitações terapêuticas relevantes. Nesse contexto, a cetamina e a esketamina surgiram como alternativas de ação antidepressiva rápida, com mecanismo predominantemente relacionado à neurotransmissão glutamatérgica.

Objetivo: Revisar as evidências recentes acerca da eficácia, velocidade de ação, vias de administração, manutenção da resposta e segurança da cetamina e da esketamina no tratamento da depressão maior resistente ao tratamento. **Metodologia:** Foi realizada revisão da literatura por meio da base PubMed. Foram considerados artigos publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas inglês, português e espanhol, utilizando os termos “ketamine”, “esketamine”, “major depressive disorder”, “major depression” e “treatment-resistant depression”. Foram priorizados ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos relacionados à eficácia, segurança, manutenção e mecanismos de ação. **Conclusão:** As evidências disponíveis indicam que a cetamina apresenta efeito antidepressivo rápido e clinicamente relevante em parte dos pacientes com depressão resistente, enquanto a esketamina intranasal apresenta evidência consistente para uso repetido e manutenção da resposta. Entretanto, a heterogeneidade dos estudos, a necessidade frequente de administrações repetidas, os efeitos adversos e as incertezas sobre o uso prolongado limitam conclusões definitivas. A utilização dessas intervenções deve, portanto, ocorrer com seleção adequada dos pacientes e monitorização clínica.

Palavras-chave: Depressão maior; Depressão resistente ao tratamento; Cetamina; Esketamina; Antidepressivos; Psiquiatria.

ABSTRACT

Major depressive disorder is an important cause of disability and impaired quality of life. Among patients who fail to achieve an adequate response to conventional antidepressant treatments, treatment-resistant depression represents a significant therapeutic challenge. Ketamine and esketamine have emerged as rapid-acting antidepressant interventions, with mechanisms predominantly related to glutamatergic neurotransmission. Objective: To review recent evidence regarding the efficacy, rapidity of action, routes of administration, maintenance of response, and safety of ketamine and esketamine in treatment-resistant major depression. Methods: A literature review was conducted using PubMed and the Dean RL Library. Articles published within the previous five years in English, Portuguese, or Spanish were considered, using terms related to ketamine, esketamine, major depressive disorder, major depression, and treatment-resistant depression. Randomized controlled trials, systematic reviews, meta-analyses, and studies addressing efficacy, safety, maintenance, and mechanisms of action were prioritized. Conclusion: Current evidence indicates that ketamine has a rapid and clinically relevant antidepressant effect in a proportion of patients with treatment-resistant depression, while intranasal esketamine has consistent evidence for repeated treatment and maintenance of response. However, study heterogeneity, the frequent need for repeated administration, adverse effects, and uncertainties regarding long-term treatment limit definitive conclusions. These interventions should therefore be used with appropriate patient selection and clinical monitoring.

Keywords: Major depression; Treatment-resistant depression; Ketamine; Esketamine; Antidepressants; Psychiatry.

Instituição afiliada –

- 1 – Médico graduado na Universidade Positivo
- 2 – Universidade Positivo

Autor correspondente: Kristen Garcia Costa kristengarciacosta11@gmail.com

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



INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das condições psiquiátricas de maior impacto sobre a funcionalidade, qualidade de vida e saúde pública. Apesar da disponibilidade de diferentes classes de antidepressivos, uma parcela dos pacientes apresenta resposta insuficiente, intolerância ou ausência de remissão após tratamentos adequadamente conduzidos. A persistência dos sintomas após sucessivas tentativas terapêuticas caracteriza um dos principais desafios da prática psiquiátrica contemporânea: a depressão resistente ao tratamento (DRT).

A DRT é geralmente definida pela ausência de resposta satisfatória após pelo menos dois tratamentos antidepressivos adequadamente realizados. Essa condição está associada a maior carga sintomática, prejuízo funcional e maior utilização de serviços de saúde, além de representar uma situação em que as estratégias convencionais apresentam rendimento terapêutico progressivamente menor. A necessidade de tratamentos que atuem por mecanismos diferentes e, principalmente, que apresentem início de ação mais rápido estimulou o desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas.

Nesse contexto, a descoberta das propriedades antidepressivas da cetamina modificou o paradigma tradicional da farmacoterapia da depressão. Ao contrário dos antidepressivos convencionais, cujo efeito clínico costuma se estabelecer ao longo de semanas, a cetamina pode produzir redução dos sintomas depressivos em poucas horas. Ensaios clínicos em pacientes com DRT demonstraram redução dos sintomas já nas primeiras horas após sua administração, com manutenção do benefício por vários dias em determinados pacientes. Em estudo randomizado com 25 pacientes com DRT, a administração de cetamina racêmica produziu redução de sintomas depressivos dentro de uma hora, com efeitos observados por até sete dias.

A relevância clínica dessa característica está diretamente relacionada às limitações dos tratamentos convencionais e à necessidade de intervenções de ação rápida. A cetamina atua principalmente sobre o sistema glutamatérgico, especialmente por meio da modulação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), desencadeando alterações relacionadas à transmissão glutamatérgica, plasticidade sináptica e fatores

neurotróficos. Esse mecanismo representa uma mudança em relação ao modelo monoaminérgico predominante na farmacoterapia tradicional da depressão e contribuiu para o desenvolvimento da esketamina, enantiômero da cetamina administrado por via intranasal.

Apesar dos resultados promissores, a evidência não deve ser interpretada como demonstração de eficácia uniforme em todos os pacientes. Uma meta-análise de 49 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 3.299 participantes, encontrou efeitos antidepressivos moderados a elevados após o tratamento inicial com cetamina racêmica e esketamina. Entretanto, os efeitos durante o tratamento repetido e após seu término apresentaram diferenças entre as formulações, sendo mais consistentes para a cetamina racêmica em determinadas análises.

Além da eficácia, a segurança constitui aspecto fundamental. Dissociação, tontura, náusea, sedação e elevação transitória da pressão arterial estão entre os eventos adversos mais descritos. Também devem ser considerados o potencial de uso inadequado e as incertezas relacionadas à utilização prolongada, especialmente no caso da cetamina racêmica. Dessa forma, a discussão sobre seu papel terapêutico deve considerar simultaneamente magnitude do efeito, duração da resposta, necessidade de manutenção, tolerabilidade e seleção adequada dos pacientes.

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura recente acerca do uso da cetamina e da esketamina no tratamento da depressão maior resistente ao tratamento, com ênfase em seus mecanismos de ação, eficácia antidepressiva, rapidez de resposta, estratégias de administração, manutenção do efeito terapêutico, segurança e limitações da evidência disponível.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura acerca do uso da cetamina e da esketamina no tratamento da depressão maior resistente ao tratamento. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed e Dean RL Library.

No PubMed, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: (ketamine[Title/Abstract] OR esketamine[Title/Abstract]) AND ("major depressive

disorder"[Title/Abstract] OR "major depression"[Title/Abstract]) AND ("treatment-resistant depression"[Title/Abstract] OR "treatment resistant depression"[Title/Abstract] OR "treatment resistant major depressive disorder"[Title/Abstract])

Foram aplicados filtros referentes aos últimos cinco anos e aos idiomas inglês, português e espanhol. A estratégia resultou em 129 registros.

Foram priorizados estudos conduzidos em adultos com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais relevantes. Também foram considerados estudos voltados aos mecanismos de ação, segurança, manutenção da resposta, vias de administração e preditores de resposta, quando diretamente relacionados à pergunta de pesquisa.

Foram excluídos estudos em populações pediátricas, estudos pré-clínicos ou exclusivamente experimentais, trabalhos centrados em outras condições psiquiátricas sem análise específica de depressão maior resistente, estudos sobre uso recreativo ou não prescrito da cetamina e publicações que não apresentassem relação direta com o objetivo da revisão.

Após a triagem dos resultados, foram selecionados artigos considerados mais relevantes para a síntese narrativa, priorizando diversidade metodológica e qualidade da evidência.

REVISÃO DE LITERATURA

Mecanismo de ação e racional farmacológico

A cetamina representa uma mudança importante na compreensão farmacológica da depressão por atuar predominantemente sobre a neurotransmissão glutamatérgica. Enquanto os antidepressivos convencionais atuam principalmente sobre sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos ou dopaminérgicos, a cetamina

exerce efeito antagonista não competitivo sobre receptores NMDA, produzindo alterações subsequentes na transmissão glutamatérgica e na plasticidade sináptica.

O efeito antidepressivo parece ser mais complexo do que o simples bloqueio dos receptores NMDA. A modulação da neurotransmissão glutamatérgica pode favorecer a ativação de receptores AMPA e estimular vias relacionadas ao fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), à sinalização intracelular e à formação e fortalecimento de conexões sinápticas. Metabólitos da cetamina também vêm sendo investigados como possíveis componentes de sua atividade antidepressiva.

Esse modelo ajuda a explicar uma característica central da cetamina: a rapidez de seu efeito. A hipótese é que alterações na conectividade e plasticidade sináptica possam ocorrer em escala temporal menor do que as adaptações necessárias para a resposta aos antidepressivos convencionais. Revisões mecanísticas recentes destacam a participação de receptores NMDA e AMPA, BDNF, plasticidade sináptica e metabólitos da cetamina na resposta antidepressiva.

A esketamina, por sua vez, corresponde ao enantiômero S da cetamina e apresenta aplicação clínica principalmente por via intranasal. Embora os dois tratamentos estejam relacionados farmacologicamente, os resultados de estudos com cetamina racêmica e esketamina não devem ser considerados completamente equivalentes. Diferenças na formulação, via de administração, dose e desenho dos estudos contribuem para a heterogeneidade da literatura.

Eficácia antidepressiva e rapidez de ação

A principal característica clínica que diferencia a cetamina dos antidepressivos tradicionais é a velocidade de início de seu efeito. No estudo de Glue et al., pacientes com DRT receberam cetamina racêmica intramuscular nas doses de 0,5 e 1 mg/kg em desenho crossover duplo-cego, utilizando fentanil como controle ativo. Houve redução das avaliações de depressão e ansiedade em até uma hora, com persistência dos efeitos por até sete dias. Às 24 horas, 56% dos pacientes foram classificados como respondedores para sintomas depressivos em pelo menos uma das doses de cetamina.

Esses resultados são coerentes com a literatura agregada. A revisão sistemática e meta-análise de Nikolin et al. identificou 49 ensaios clínicos randomizados, totalizando

3.299 participantes. Após a primeira administração, os tamanhos de efeito foram moderados a elevados tanto para cetamina racêmica quanto para esketamina. Durante tratamentos repetidos, os efeitos permaneceram significativos para a cetamina racêmica, enquanto os resultados para esketamina foram mais heterogêneos. No acompanhamento após o final do tratamento, o efeito permaneceu significativo para a cetamina racêmica, mas não atingiu significância estatística para a esketamina na análise agregada.

O estudo de Dean RL. também demonstra benefício antidepressivo agudo. Na revisão de 64 estudos e 5.299 participantes, a maioria dos quais apresentava DRT, a cetamina apresentou maior resposta e remissão em comparação ao placebo em 24 horas, embora com certeza de evidência muito baixa para alguns desfechos. Para a esketamina, houve evidência mais consistente de benefício em 24 horas, com certeza moderada para alguns resultados.

Esses resultados devem, entretanto, ser interpretados considerando a heterogeneidade dos estudos. Diferentes formulações, doses, vias de administração, instrumentos de avaliação e critérios de resistência dificultam a comparação direta entre os trabalhos.

Dose, vias de administração e esketamina

A maior parte da experiência clínica histórica com cetamina em DRT envolve administração intravenosa, frequentemente na dose de aproximadamente 0,5 mg/kg. Outras vias, entretanto, vêm sendo estudadas com o objetivo de facilitar a utilização clínica e reduzir a necessidade de ambientes especializados.

Uma meta-análise recente que avaliou cetamina intravenosa e esketamina intranasal encontrou efeitos antidepressivos em ambas as intervenções. Na análise agregada, o tamanho de efeito foi maior para a cetamina intravenosa do que para a esketamina intranasal, embora os autores tenham destacado limitações metodológicas e possível heterogeneidade entre os estudos. A mesma análise não encontrou benefício adicional claro com doses intravenosas superiores a 0,5 mg/kg, enquanto doses intranasais de 56 e 84 mg apresentaram maior eficácia do que 28 mg em determinadas comparações.

A utilização da esketamina intranasal representa uma das principais tentativas de transformar o efeito antidepressivo rápido da cetamina em uma intervenção mais padronizada. Ensaios clínicos recentes reforçam sua eficácia em pacientes com DRT. Em estudo de fase 4 com 378 adultos, doses de 56 e 84 mg de esketamina foram superiores ao placebo no dia 28, com diferença observada precocemente durante o tratamento.

Outra estratégia investigada é a administração subcutânea. No estudo KADS, a cetamina foi administrada em doses flexíveis de 0,5 a 0,9 mg/kg, apresentando maior taxa de remissão do que o controle com midazolam no regime flexível. Esse estudo demonstra que a eficácia da cetamina não está necessariamente restrita à via intravenosa, embora diferentes vias ainda necessitem de comparação direta em estudos maiores.

Manutenção da resposta e prevenção de recaídas

A rapidez da resposta antidepressiva é uma das principais vantagens da cetamina, mas também constitui um desafio: o benefício de uma única administração frequentemente não é permanente. A revisão de Dean RL. observou que os efeitos da cetamina após administração aguda tendem a desaparecer em uma a duas semanas, enquanto os estudos com esketamina geralmente empregam administrações repetidas.

Por essa razão, estratégias de manutenção tornaram-se uma das principais áreas de investigação. Estudos de extensão com esketamina demonstram que parte dos pacientes pode manter resposta ou remissão durante períodos prolongados de tratamento. O estudo SUSTAIN-3 acompanhou pacientes submetidos a tratamento prolongado com esketamina e antidepressivo oral, fornecendo dados de segurança e manutenção por vários anos.

Entretanto, os dados de longo prazo devem ser interpretados com cautela. Estudos de extensão apresentam características diferentes de ensaios agudos, incluindo maior probabilidade de retenção de pacientes que responderam ou toleraram o tratamento. Consequentemente, os resultados não podem ser diretamente extrapolados para todos os pacientes com DRT.

A necessidade de manutenção também levanta uma questão clínica relevante: a vantagem da cetamina está principalmente no início rápido do efeito ou pode ser

sustentada de forma segura e custo-efetiva ao longo do tempo? Essa questão permanece parcialmente respondida e constitui uma das principais lacunas da literatura.

Segurança e efeitos adversos

A cetamina apresenta perfil de efeitos adversos diferente dos antidepressivos convencionais. Dissociação, tontura, náusea, sedação e elevação transitória da pressão arterial estão entre os eventos mais frequentemente descritos. Em geral, esses efeitos são de curta duração, mas justificam monitorização durante e após a administração.

No estudo KADS, efeitos psicotomiméticos e alterações da pressão arterial foram observados após a administração de cetamina e resolveram em período de aproximadamente duas horas. No estudo de Glue et al., o aumento da dose esteve associado a maior intensidade de efeitos dissociativos e alterações de pressão arterial, enquanto a melhora do humor foi semelhante entre as doses avaliadas.

A segurança cognitiva também tem sido investigada. Revisões disponíveis não demonstram de maneira consistente prejuízo neurocognitivo persistente associado ao uso terapêutico de cetamina, embora os dados sejam heterogêneos. Estudos recentes continuam avaliando atenção, memória, velocidade de processamento e funções executivas em pacientes submetidos a tratamentos repetidos.

Outro ponto relevante é o potencial de uso inadequado da cetamina. A utilização terapêutica deve diferenciar-se claramente do uso recreativo, considerando a possibilidade de dependência, alterações urológicas e outros danos associados ao uso crônico em contextos não controlados. Por isso, o tratamento deve ocorrer em ambiente clínico apropriado, com seleção dos pacientes, avaliação de contraindicações e monitorização.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados indica que a principal contribuição da cetamina para o tratamento da DRT é a possibilidade de produzir efeito antidepressivo em escala temporal de horas, característica que contrasta com o tempo de resposta

habitual dos antidepressivos convencionais. Essa propriedade é particularmente relevante em pacientes que permanecem sintomáticos após múltiplas tentativas terapêuticas.

Entretanto, a magnitude do efeito não é uniforme. As diferenças observadas entre estudos podem decorrer de características da população, número de falhas terapêuticas, gravidade basal, dose, formulação, via de administração e instrumento utilizado para avaliar os sintomas. Além disso, pacientes que participam de ensaios clínicos podem apresentar características diferentes daqueles atendidos na prática cotidiana.

A comparação entre cetamina racêmica e esketamina merece atenção especial. A cetamina apresenta ampla literatura experimental e clínica, principalmente por via intravenosa, enquanto a esketamina dispõe de uma estratégia de administração intranasal mais padronizada. Meta-análises sugerem benefício para ambas, mas os tamanhos de efeito não são necessariamente equivalentes. Em uma análise de 49 RCTs, os efeitos iniciais foram numericamente maiores para a cetamina racêmica do que para a esketamina, enquanto os resultados durante tratamentos repetidos e após o término do tratamento apresentaram diferenças entre as formulações.

Outro aspecto importante é a comparação com tratamentos já estabelecidos. Uma meta-análise em rede envolvendo 72 ensaios clínicos randomizados e 12.105 participantes classificou cetamina, esketamina e eletroconvulsoterapia entre as estratégias com melhor equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade para DRT, embora a tolerabilidade tenha sido menos favorável para algumas dessas intervenções.

Esses dados sugerem que a cetamina não deve necessariamente ser compreendida como substituta universal dos antidepressivos convencionais ou da eletroconvulsoterapia. Seu principal papel parece estar relacionado à utilização em pacientes cuidadosamente selecionados, particularmente aqueles com DRT e necessidade de resposta rápida. A decisão terapêutica deve considerar gravidade, histórico de tratamentos, risco suicida, comorbidades, contraindicações, possibilidade de monitorização e disponibilidade de estratégias de manutenção.

A manutenção representa, provavelmente, a maior limitação da evidência sobre cetamina. Enquanto o efeito agudo está relativamente bem documentado, a

necessidade de repetição das doses e os resultados de longo prazo ainda exigem investigação. A Dean RL destaca que os estudos disponíveis até sua atualização eram predominantemente de curta duração e recomendou ensaios de longo prazo, comparações com tratamentos ativos e monitorização em condições de prática real.

Outro ponto relevante é a dificuldade de identificar antecipadamente quais pacientes responderão. Estudos sobre preditores clínicos e biomarcadores vêm avaliando características demográficas, gravidade da doença, número de falhas terapêuticas, neuroimagem, atividade eletrofisiológica, BDNF e outros marcadores. Até o momento, entretanto, nenhum marcador isolado apresenta capacidade suficientemente consistente para orientar a seleção de pacientes na prática clínica.

A segurança também deve ser interpretada em conjunto com a eficácia. Os eventos adversos agudos geralmente são transitórios, mas o potencial de abuso, os efeitos cardiovasculares, a dissociação e as questões relacionadas ao uso prolongado justificam acompanhamento especializado. Assim, o perfil de segurança da cetamina parece mais favorável quando sua administração ocorre em protocolos estruturados e com monitorização adequada.

A literatura recente também aponta para uma expansão das pesquisas para novas formulações e estratégias terapêuticas. Estudos investigam administração subcutânea, oral de liberação prolongada, combinação com psicoterapia e estratégias individualizadas. Entretanto, essas abordagens ainda apresentam níveis de evidência inferiores aos tratamentos mais estabelecidos. Uma revisão publicada em 2026 sobre psicoterapia assistida por cetamina, por exemplo, encontrou redução dos sintomas em diferentes estudos, mas ressaltou heterogeneidade metodológica e ausência de diferenças significativas em alguns estudos controlados, reforçando a necessidade de ensaios clínicos mais robustos.

Portanto, a evidência atual sustenta a cetamina como uma intervenção relevante para a DRT, especialmente pela rapidez do efeito antidepressivo. Entretanto, seu papel deve ser definido dentro de uma estratégia terapêutica mais ampla, e não como intervenção isolada ou universal. A heterogeneidade da literatura, a necessidade de tratamentos repetidos e as limitações dos dados de longo prazo ainda impedem conclusões definitivas sobre sua superioridade em relação a todas as demais opções

terapêuticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cetamina representa uma das principais inovações farmacológicas no tratamento da depressão maior resistente ao tratamento, sobretudo pela capacidade de produzir resposta antidepressiva rápida em pacientes que apresentam resposta insuficiente às terapias convencionais. A literatura disponível demonstra benefício agudo tanto da cetamina racêmica quanto da esketamina, embora existam diferenças entre as formulações quanto à via de administração, dose, magnitude do efeito e evidência de manutenção.

Apesar dos resultados promissores, permanecem limitações relacionadas à heterogeneidade dos estudos, à duração do efeito após a fase aguda, à necessidade de administrações repetidas e à segurança em longo prazo. Dessa forma, a utilização da cetamina deve ser individualizada, com seleção criteriosa dos pacientes e monitorização adequada. Estudos futuros, especialmente ensaios comparativos de longo prazo e pesquisas voltadas à identificação de preditores de resposta, são necessários para definir com maior precisão seu papel no tratamento da depressão resistente.

REFERÊNCIAS

- Kim JW, Suzuki K, Kavalali ET, Monteggia LM. Ketamine: mechanisms and relevance to treatment of depression. *Annu Rev Med.* 2024;75:129-143. doi:10.1146/annurev-med-051322-120608.
- Feeney A, Papakostas GI. Pharmacotherapy: ketamine and esketamine. *Psychiatr Clin North Am.* 2023;46(2):277-290. doi:10.1016/j.psc.2023.02.003.
- Hess EM, Riggs LM, Michaelides M, Gould TD. Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochem Pharmacol.* 2022;197:114892. doi:10.1016/j.bcp.2021.114892.
- Medeiros GC, Demo I, Goes FS, Zarate CA Jr, Gould TD. Personalized use of ketamine and esketamine for treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry.* 2024;14(1):481. doi:10.1038/s41398-024-03180-8.
- Fountoulakis KN, Saitis A, Schatzberg AF. Esketamine treatment for depression in adults: a PRISMA systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2025;182(3):259-275. doi:10.1176/appi.ajp.20240515.

Janik A, Qiu X, Lane R, Popova V, Drevets WC, Canuso CM, et al. Esketamine monotherapy in adults with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2025;82(9):877-887. doi:10.1001/jamapsychiatry.2025.1317.

Glue P, Neehoff S, Beaglehole B, Shadli S, McNaughton N, Hughes-Medlicott NJ. Ketamine for treatment-resistant major depressive disorder: double-blind active-controlled crossover study. *J Psychopharmacol*. 2024;38(2):162-167. doi:10.1177/02698811231225408.

Loo CK, Glozier N, Barton D, Baune BT, Mills NT, Fitzgerald P, et al. Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2023;223(6):533-541. doi:10.1192/bjp.2023.79.

Seshadri A, et al. Efficacy of intravenous ketamine and intranasal esketamine with dose escalation for major depression: a systematic review and meta-analysis. [dados bibliográficos completos a confirmar no registro final]. 2024.

Zaki N, Chen LN, Lane R, Doherty T, Drevets WC, Morrison RL, et al. Long-term safety and maintenance of response with esketamine nasal spray in participants with treatment-resistant depression: interim results of the SUSTAIN-3 study. *Neuropsychopharmacology*. 2023;48:1225-1233. doi:10.1038/s41386-023-01577-5.

Capuzzi E, et al. Long-term efficacy of intranasal esketamine in treatment-resistant depression. [dados bibliográficos completos a confirmar no registro final]. 2021.

Souza-Marques B, Santos-Lima C, Araújo-de-Freitas L, Vieira F, Jesus-Nunes AP, Quarantini LC, et al. Neurocognitive effects of ketamine and esketamine for treatment-resistant major depressive disorder: a systematic review. *Harv Rev Psychiatry*. 2021;29(5):340-350. doi:10.1097/HRP.0000000000000312.

Guo Q, Guo L, Wang Y, Shang S. Efficacy and safety of eight enhanced therapies for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 2024;339:116018. doi:10.1016/j.psychres.2024.116018.

Alnefeesi Y, et al. Ketamine for treatment-resistant depression in real-world settings: systematic review and meta-analysis. [dados bibliográficos completos a confirmar no registro final]. 2022.

Jesus-Nunes AP, et al. Clinical predictors of response and remission after ketamine and esketamine treatment in treatment-resistant depression. [dados bibliográficos completos a confirmar no registro final]. 2022.

Nikolin S, Rodgers A, Schwaab A, Bahji A, Zarate CA Jr, Vazquez G, et al. Ketamine for the treatment of major depression: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*.



2023;62:102127. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102127.

Dean RL, Hurducas C, Hawton K, Spyridi S, Cowen PJ, Hollingsworth S, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2021;9:CD011612. doi:10.1002/14651858.CD011612.pub3.

Reif A, et al. Esketamine nasal spray versus quetiapine extended release in patients with treatment-resistant depression: ESCAPE-TRD. [dados bibliográficos completos a confirmar no registro final]. 2023.

Fava M, et al. Long-term efficacy and safety of intranasal esketamine in treatment-resistant depression. [dados bibliográficos completos a confirmar no registro final]. 2021.

Medeiros GC, Matheson M, Demo I, Reid MJ, Matheson S, Twose C, et al. Brain-based correlates of antidepressant response to ketamine: a comprehensive systematic review of neuroimaging studies. Lancet Psychiatry. 2023;10(10):790-800. doi:10.1016/S2215-0366(23)00183-9.