



QUALIS
A2



CETAMINA E ESCETAMINA NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR RESISTENTE AO TRATAMENTO: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS, SEGURANÇA E PERSPECTIVAS FUTURAS¹

KETAMINE AND ESKETAMINE IN TREATMENT-RESISTANT MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: CLINICAL EVIDENCE, SAFETY AND FUTURE PERSPECTIVES

Gustavo Costa FREITAS

Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

E-mail: gustavofreitas.vet@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3599-3714>

Marília Ferreira Duailibe BARBOSA

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Norte do Tocantins (HDT/UFNT)

E-mail: marilia.duailibe28@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0009-0005-8995-7451>

189

RESUMO

A cetamina e a escetamina têm despertado interesse na psiquiatria por apresentarem ação antidepressiva rápida, especialmente em pacientes com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Diferentemente dos antidepressivos tradicionais, atuam principalmente sobre o sistema glutamatérgico, envolvendo receptores NMDA e AMPA e vias associadas à plasticidade sináptica, como BDNF, TrkB e mTOR. Esta revisão integrativa analisou evidências sobre o uso dessas substâncias nessa população, com ênfase em eficácia clínica, ideação suicida, segurança, monitorização, aspectos regulatórios e perspectivas futuras. Foram considerados estudos publicados entre 2019 e 2026, além de documentos regulatórios e estudos clássicos necessários à contextualização farmacológica. As evidências mais consistentes concentram-se na depressão resistente, principalmente com escetamina intranasal em contextos regulados e cetamina intravenosa em protocolos especializados. Também há estudos sobre ideação suicida e possíveis aplicações em outros transtornos psiquiátricos, embora com menor robustez metodológica. Os principais riscos incluem dissociação, sedação, alterações cardiovasculares transitórias, náuseas, tontura, potencial de abuso e incertezas sobre segurança em longo prazo. Conclui-se que essas

¹ COMO CITAR: (ABNT): FREITAS, G. C.; BARBOSA, M. F. D. Cetamina e Escetamina no Transtorno Depressivo Maior Resistente ao Tratamento: Evidências Clínicas, Segurança e Perspectivas Futuras. **JNT Facit Business and Technology Journal**. Qualis A2. ISSN: 2526-4281, Mês de Agosto de 2026 - Ed. 76. VOL. 02. Págs. 189-208. Disponível: <http://revistas.faculdadefacit.edu.br>. Acesso em: __/__/__.

intervenções representam avanços relevantes, mas devem ser utilizadas com seleção criteriosa, monitorização adequada, consentimento informado e acompanhamento especializado.

Palavras-chave: Cetamina. Escetamina. Transtorno depressivo maior. Depressão resistente ao tratamento. Segurança do paciente.

ABSTRACT

Ketamine and esketamine have gained attention in psychiatry due to their rapid antidepressant effects, especially in patients with treatment-resistant major depressive disorder. Unlike traditional antidepressants, they act mainly on the glutamatergic system, involving NMDA and AMPA receptors and pathways related to synaptic plasticity, such as BDNF, TrkB and mTOR. This integrative review analyzed evidence on the use of these substances in this population, with emphasis on clinical efficacy, suicidal ideation, safety, monitoring, regulatory aspects and future perspectives. Studies published between 2019 and 2026 were considered, along with regulatory documents and classic studies necessary for pharmacological contextualization. The most consistent evidence is concentrated in treatment-resistant depression, mainly with intranasal esketamine in regulated settings and intravenous ketamine in specialized protocols. Studies have also investigated suicidal ideation and possible applications in other psychiatric disorders, although with lower methodological robustness. The main risks include dissociation, sedation, transient cardiovascular changes, nausea, dizziness, abuse potential and uncertainties regarding long-term safety. These interventions represent relevant advances, but their use should involve careful patient selection, adequate monitoring, informed consent and specialized follow-up.

Keywords: Ketamine. Esketamine. Major depressive disorder. Treatment-resistant depression. Patient safety.

INTRODUÇÃO

A cetamina e a escetamina têm ganhado destaque na psiquiatria por apresentarem ação antidepressiva rápida em pacientes com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Essa condição envolve resposta insuficiente a pelo menos dois antidepressivos utilizados em dose e tempo adequados, estando

associada a sofrimento persistente, prejuízo funcional e maior risco de recaídas (Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025).

O tratamento farmacológico tradicional da depressão maior baseia-se, em grande parte, na modulação de neurotransmissores monoaminérgicos, como serotonina, noradrenalina e dopamina. Embora esses sistemas sejam centrais para a regulação do humor, muitos pacientes apresentam resposta parcial, demora no início do efeito clínico ou ausência de remissão (Lam *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a cetamina passou a ser investigada por atuar principalmente sobre o sistema glutamatérgico. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e participa de processos relacionados à comunicação neuronal, aprendizagem, memória e plasticidade sináptica (Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

A ação da cetamina envolve o bloqueio transitório do receptor N-metil-D-aspartato, conhecido como NMDA. Esse bloqueio parece desencadear aumento da sinalização por receptores AMPA e ativação de vias associadas à plasticidade neural, como BDNF, TrkB e mTOR, mecanismos que ajudam a explicar seu efeito antidepressivo rápido (Antos *et al.*, 2024).

A escetamina, enantiômero S da cetamina, ganhou maior espaço clínico por sua formulação intranasal e por apresentar aprovação regulatória para situações específicas do transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Mesmo assim, sua administração exige ambiente assistido, monitorização e avaliação criteriosa de riscos e benefícios (Food and Drug Administration, 2025).

As evidências mais consistentes sobre cetamina e escetamina concentram-se na depressão resistente ao tratamento. Revisões sistemáticas recentes apontam benefício clínico, principalmente em curto prazo, mas ainda permanecem dúvidas sobre duração da resposta, manutenção terapêutica, recaídas e perfil ideal de pacientes (Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025).

Outro campo de interesse é a ideação suicida. Estudos sugerem que a cetamina pode reduzir rapidamente sintomas depressivos e pensamentos suicidas, porém essa melhora não deve ser interpretada como prevenção comprovada de suicídio ou substituição do acompanhamento psiquiátrico intensivo (Shen *et al.*, 2024).

Além da depressão resistente, a cetamina vem sendo estudada em outros transtornos psiquiátricos, como transtorno de estresse pós-traumático, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos ansiosos e transtornos por uso de substâncias. Contudo, nesses contextos, as evidências ainda são menos robustas e devem ser interpretadas com cautela (Kwan *et al.*, 2024).

A segurança permanece como aspecto central nessa discussão. Dissociação, sedação, náuseas, tontura, elevação transitória da pressão arterial, potencial de abuso, sintomas urinários e possíveis efeitos cognitivos exigem protocolos clínicos claros, seleção adequada de pacientes e monitorização sistemática (Di Vincenzo et al., 2024).

No Brasil, a escetamina intranasal possui indicação aprovada para contextos específicos do transtorno depressivo maior. Já a cetamina racêmica, quando utilizada para fins psiquiátricos, permanece como estratégia off-label em muitos cenários, o que reforça a necessidade de cuidado ético, consentimento informado e acompanhamento especializado (Johnson & Johnson, 2026).

Diante desse cenário, esta revisão teve como objetivo analisar as evidências atuais sobre o uso da cetamina e da escetamina no transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Buscou-se discutir eficácia clínica, mecanismos farmacológicos, ideação suicida, segurança, monitorização, aspectos regulatórios, lacunas do conhecimento e perspectivas futuras (Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025; Kwan *et al.*, 2024).

METODOLOGIA

Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, de natureza descritiva e abordagem qualitativa, voltada à análise das evidências sobre o uso da cetamina e da escetamina no transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Esse tipo de revisão permitiu reunir estudos com diferentes delineamentos e sintetizar criticamente o conhecimento disponível sobre o tema (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

A pergunta norteadora foi: quais são as evidências atuais sobre o uso da cetamina e da escetamina no transtorno depressivo maior resistente ao tratamento, quais aspectos apresentam maior suporte científico e quais lacunas ainda precisam ser exploradas? Essa pergunta orientou a escolha das bases de dados, dos descritores e dos critérios de elegibilidade (Page *et al.*, 2021).

A busca foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS e SciELO. Também foram consultados documentos regulatórios da Food and Drug Administration e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por sua relevância para a análise das indicações aprovadas, segurança, monitorização e limites de uso clínico (Food and Drug Administration, 2025).

Foram utilizados descritores e termos livres em inglês e português, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Entre os principais termos

estiveram: “ketamine”, “esketamine”, “treatment-resistant depression”, “major depressive disorder”, “suicidal ideation”, “safety”, “adverse effects” e seus correspondentes em português (Kwan *et al.*, 2024).

Foram incluídos artigos publicados entre 2019 e 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordavam o uso da cetamina ou da escetamina em transtornos psiquiátricos, com ênfase no transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Estudos clássicos anteriores ao período foram utilizados apenas quando necessários para contextualização histórica, farmacológica ou conceitual (Zarate *et al.*, 2006).

Foram considerados elegíveis ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises, estudos observacionais, diretrizes clínicas e documentos regulatórios. Foram excluídos estudos exclusivamente anestésicos, estudos veterinários, relatos de caso isolados, cartas ao editor, opiniões sem fundamentação metodológica, duplicatas e publicações sem relação direta com o objetivo da revisão (Page *et al.*, 2021).

A seleção ocorreu em duas etapas: leitura de títulos e resumos, seguida da leitura integral dos textos potencialmente elegíveis. A extração dos dados considerou autoria, ano, tipo de estudo, população, formulação utilizada, via de administração, principais desfechos, eventos adversos, limitações metodológicas e implicações clínicas (Whittemore; Knafl, 2005).

Os achados foram analisados por síntese narrativa e organizados em eixos temáticos: mecanismos de ação, evidências clínicas na depressão resistente, ideação suicida, outros transtornos psiquiátricos, segurança, aspectos regulatórios e perspectivas futuras. Por utilizar dados secundários de acesso público, o estudo dispensou submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, mantendo-se o compromisso com integridade acadêmica e citação adequada das fontes (Brasil, 2016).

BASES FARMACOLÓGICAS E MECANISMO DE AÇÃO

A cetamina é conhecida há décadas como anestésico dissociativo, mas ganhou novo espaço na psiquiatria por apresentar efeito antidepressivo rápido em doses subanestésicas. Esse achado despertou interesse porque mostrou que a depressão também pode ser compreendida a partir de alterações em circuitos glutamatérgicos, e não apenas por mudanças nos sistemas monoaminérgicos tradicionais (Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

A forma racêmica da cetamina é composta por dois enantiômeros: a escetamina, ou S-cetamina, e a arquetamina, ou R-cetamina. A escetamina tem maior afinidade pelo receptor N-metil-D-aspartato e foi desenvolvida em formulação

intranasal, com indicação para contextos específicos do transtorno depressivo maior resistente ao tratamento (Vasiliu, 2023).

O principal alvo farmacológico da cetamina é o receptor NMDA, ativado pelo glutamato. Esse receptor permite a entrada de cálcio nos neurônios e participa de funções importantes, como aprendizagem, memória e plasticidade sináptica, que é a capacidade do cérebro de reorganizar suas conexões ao longo do tempo (Chen et al., 2025).

Na depressão, parte do prejuízo clínico pode estar ligada à redução dessa plasticidade. Isso significa que o cérebro pode perder flexibilidade para adaptar respostas emocionais, cognitivas e comportamentais. Por esse motivo, medicamentos capazes de modular o sistema glutamatérgico passaram a ser investigados em pacientes que não respondem bem aos antidepressivos convencionais (Kang; Hawken; Vazquez, 2022).

A cetamina atua como antagonista não competitivo do receptor NMDA. Em termos práticos, ela bloqueia temporariamente esse receptor em um ponto diferente daquele em que o glutamato se liga. Esse bloqueio não produz apenas uma redução simples da atividade do NMDA, mas inicia uma sequência de respostas que parecem participar do efeito antidepressivo rápido (Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

Uma das hipóteses mais aceitas é que a cetamina bloqueie receptores NMDA em interneurônios GABAérgicos. Como esses interneurônios exercem função inibitória, seu bloqueio reduz temporariamente essa inibição e favorece maior liberação de glutamato em regiões cerebrais ligadas ao humor (Antos *et al.*, 2024).

Esse aumento transitório de glutamato parece estimular receptores AMPA, que participam da transmissão excitatória rápida. A ativação desses receptores é considerada importante porque favorece respostas intracelulares ligadas ao fortalecimento das sinapses e à reorganização funcional de circuitos cerebrais (Krystal; Kavalali; Monteggia, 2024).

Entre as vias envolvidas nessa resposta está o BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro. Essa proteína atua como suporte para a manutenção, sobrevivência e remodelação dos neurônios. Sua sinalização, especialmente pela via BDNF-TrkB, pode contribuir para o fortalecimento de conexões em áreas relacionadas à regulação do humor (Pardossi *et al.*, 2024).

A via mTOR também tem sido estudada nesse processo. Ela participa da síntese de proteínas e da formação de novas conexões sinápticas, podendo transformar alterações neuroquímicas rápidas em mudanças mais duradouras nos

circuitos cerebrais. Apesar disso, sua participação exata na resposta clínica humana ainda não está totalmente definida (Chen *et al.*, 2025).

Esses mecanismos ajudam a explicar por que a cetamina não deve ser entendida apenas como mais um antidepressivo. Seu diferencial está na modulação de circuitos glutamatérgicos e sinápticos, enquanto muitos antidepressivos tradicionais atuam principalmente sobre serotonina, noradrenalina e dopamina (Lam *et al.*, 2024).

Ainda assim, o mecanismo de ação da cetamina permanece incompleto. Além do bloqueio NMDA, estudos apontam possível participação de metabólitos ativos, modulação inflamatória, circuitos de recompensa e redes neurais relacionadas à cognição emocional (Antos *et al.*, 2024).

A escetamina intranasal compartilha parte desses mecanismos, mas possui características próprias de administração, absorção e monitorização. Por isso, compreender as bases farmacológicas da cetamina e da escetamina ajuda a interpretar tanto seus benefícios quanto seus limites, já que o mesmo mecanismo relacionado à resposta antidepressiva rápida também exige cuidado com seleção de pacientes, ambiente assistido e acompanhamento clínico sistemático (Food and Drug Administration, 2025; Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025).

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS NA DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO

A depressão resistente ao tratamento é o principal campo de investigação clínica da cetamina e da escetamina na psiquiatria. Esse interesse ocorre porque parte dos pacientes permanece sintomática mesmo após tentativas adequadas com antidepressivos convencionais, mantendo sofrimento, prejuízo funcional e maior risco de recaídas (Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025).

De forma geral, considera-se depressão resistente quando não há resposta satisfatória a pelo menos dois antidepressivos utilizados em dose e tempo adequados. Embora essa definição seja útil, ela não contempla toda a complexidade clínica do paciente, como adesão, comorbidades, gravidade dos sintomas, risco suicida e acesso a tratamentos especializados (Vasiliu, 2023).

Nesse cenário, a cetamina ganhou relevância por produzir resposta antidepressiva rápida em parte dos pacientes. Diferentemente dos antidepressivos tradicionais, cujo efeito costuma surgir após algumas semanas, a cetamina pode gerar melhora em horas ou poucos dias, especialmente quando administrada por via intravenosa em dose subanestésica (Kang; Hawken; Vazquez, 2022).

A escetamina intranasal ampliou essa discussão por apresentar formulação padronizada e aprovação regulatória para depressão resistente ao tratamento. Seu uso costuma ocorrer em associação a um antidepressivo oral e exige administração supervisionada, o que favorece maior controle clínico, mas também demanda estrutura assistencial adequada (Food and Drug Administration, 2025).

Apesar do avanço, os resultados não devem ser interpretados como resposta universal. Revisão sistemática e metanálise recente apontou benefício clínico da escetamina como adjuvante antidepressivo, mas com magnitude considerada modesta em parte das análises, reforçando a necessidade de seleção criteriosa dos pacientes (Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025).

Outro ponto importante é que o benefício tende a ser mais bem demonstrado no curto prazo. Muitos estudos acompanham os pacientes por períodos limitados, o que dificulta definir com segurança a duração da resposta, o melhor esquema de manutenção e o impacto do tratamento na prevenção de recaídas (Di Vincenzo et al., 2024).

A cetamina intravenosa também apresenta evidências favoráveis na depressão resistente, embora seu uso psiquiátrico permaneça off-label em muitos contextos. Revisões recentes indicam resposta clinicamente relevante em parte dos pacientes, mas destacam variações entre protocolos, doses, número de infusões e tempo de acompanhamento (Calder *et al.*, 2024).

Na prática clínica, escetamina intranasal e cetamina intravenosa diferem quanto à via de administração, grau de padronização, aprovação regulatória, custo, acesso e necessidade de monitorização. Essas diferenças impedem conclusões simples sobre superioridade entre as estratégias e reforçam a importância de individualizar a indicação conforme histórico terapêutico, comorbidades, gravidade clínica e condições de acompanhamento (Medeiros et al., 2024; Lam *et al.*, 2024).

Por isso, é importante diferenciar resposta rápida de remissão sustentada. Alguns pacientes apresentam melhora inicial expressiva, mas não mantêm o benefício ao longo do tempo. A avaliação terapêutica deve considerar não apenas redução de sintomas, mas também funcionamento, qualidade de vida, recaídas e necessidade de manutenção (Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025).

Em síntese, as evidências sustentam que cetamina e escetamina representam avanços relevantes no tratamento da depressão resistente. Ainda assim, devem ser compreendidas como intervenções especializadas, indicadas para contextos bem selecionados, e não como solução isolada para todos os pacientes com depressão grave ou persistente (Kwan *et al.*, 2024).

USO EM IDEACÃO SUICIDA E URGÊNCIAS PSIQUIÁTRICAS

A ideação suicida é uma das situações mais graves na prática psiquiátrica, especialmente quando ocorre em pacientes com transtorno depressivo maior. Nesses casos, a necessidade de intervenções rápidas é evidente, pois os antidepressivos convencionais podem demorar semanas para produzir melhora clínica significativa (Shen *et al.*, 2024).

A cetamina passou a ser estudada nesse contexto por apresentar efeito antidepressivo rápido. Estudos recentes sugerem que sua administração pode reduzir sintomas depressivos e pensamentos suicidas em curto prazo, principalmente nas primeiras horas ou nos primeiros dias após o uso (Shen *et al.*, 2024).

Esse efeito pode oferecer uma janela de estabilização em pacientes com sofrimento intenso. No entanto, essa possível vantagem não substitui medidas tradicionais de segurança, como avaliação do risco suicida, internação quando indicada, suporte familiar, plano de segurança e acompanhamento intensivo (Food and Drug Administration, 2025).

A escetamina intranasal também foi avaliada em pacientes com transtorno depressivo maior associado a ideação ou comportamento suicida agudo. Sua aprovação em alguns contextos regulatórios considera a redução rápida de sintomas depressivos, mas não comprova prevenção de suicídio nem redução sustentada de comportamento suicida (Food and Drug Administration, 2025).

Essa distinção é fundamental. A melhora de escores depressivos ou de pensamentos suicidas no curto prazo não significa, necessariamente, proteção duradoura contra tentativa de suicídio. Por isso, cetamina e escetamina devem ser vistas como recursos adicionais, e não como medidas isoladas de prevenção (Wang *et al.*, 2024).

As metanálises recentes apresentam resultados parcialmente divergentes. Enquanto alguns estudos apontam redução rápida da ideação suicida com cetamina, outros não encontram benefício consistente quando analisam cetamina e escetamina em pacientes com depressão resistente. Essa diferença reforça a importância de considerar população, desenho do estudo, via utilizada e tempo de seguimento (Shen *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2024).

Outro limite importante é que muitos estudos avaliam ideação suicida como desfecho secundário. Isso reduz a força das conclusões, pois nem sempre os ensaios

foram desenhados para medir comportamento suicida, tentativa de suicídio ou mortalidade por suicídio (Li *et al.*, 2025).

No ambiente de urgência psiquiátrica, qualquer uso de cetamina ou escetamina exige estrutura adequada. A administração deve ocorrer com monitorização clínica, avaliação cardiovascular, observação após o uso e equipe capacitada para manejar sedação, dissociação, elevação pressórica e reações psicológicas transitórias (Food and Drug Administration, 2025; Kwan *et al.*, 2024).

Também é necessário considerar que pacientes com risco suicida podem apresentar comorbidades clínicas, uso de substâncias, agitação, impulsividade ou baixa adesão ao tratamento. Esses fatores tornam a indicação mais complexa e reforçam a necessidade de protocolos bem definidos antes de ampliar o uso em serviços de emergência (Kwan *et al.*, 2024).

Dessa forma, cetamina e escetamina podem representar estratégias promissoras para alívio rápido de sintomas em contextos graves, mas seu papel nas urgências psiquiátricas ainda precisa ser melhor delimitado. A literatura apoia possível benefício em curto prazo, mas não autoriza seu uso como substituto do cuidado psiquiátrico contínuo, do plano de segurança e do acompanhamento multiprofissional (Shen *et al.*, 2024).

EVIDÊNCIAS EM OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Embora a depressão resistente ao tratamento seja o principal campo de aplicação da cetamina e da escetamina, outros transtornos psiquiátricos também vêm sendo investigados. As áreas mais estudadas incluem transtorno de estresse pós-traumático, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos ansiosos e transtornos por uso de substâncias, porém com evidências menos robustas e maior heterogeneidade metodológica (Kwan *et al.*, 2024).

No transtorno de estresse pós-traumático, a cetamina desperta interesse por atuar em circuitos relacionados à memória, ao medo e à resposta ao estresse. Revisões recentes sugerem possível redução de sintomas em curto prazo, inclusive em propostas associadas à psicoterapia, mas os estudos ainda apresentam amostras pequenas, protocolos variados, diferentes comparadores e seguimento limitado (Almeida *et al.*, 2024; Borgogna *et al.*, 2024).

No transtorno obsessivo-compulsivo, o interesse pela cetamina se relaciona à participação do glutamato na fisiopatologia do transtorno. Estudos iniciais sugerem possível início rápido de ação em sintomas obsessivo-compulsivos, mas a literatura

ainda é pequena, com predomínio de amostras reduzidas, dose única intravenosa e resultados irregulares (Bandeira *et al.*, 2022).

Estudos mais recentes em TOC resistente também apontam possíveis benefícios, mas reforçam limitações semelhantes: eventos dissociativos, alterações cardiovasculares transitórias, pequeno número de participantes e dificuldade de definir dose, via e frequência ideais. Por isso, o uso da cetamina nesse transtorno permanece experimental (Beaglehole *et al.*, 2025).

Nos transtornos ansiosos, a cetamina foi avaliada em populações com ansiedade resistente ao tratamento e diagnósticos do espectro ansioso. Revisão sistemática com metanálise sugeriu possível efeito ansiolítico, mas destacou o número limitado de ensaios controlados e a falta de dados consistentes sobre segurança e eficácia em longo prazo (Whittaker *et al.*, 2021).

Essa interpretação exige cuidado porque ansiedade e depressão frequentemente coexistem. Assim, parte da melhora ansiosa observada em estudos com cetamina pode estar relacionada à redução dos sintomas depressivos, e não necessariamente a um efeito ansiolítico independente (Kwan *et al.*, 2024).

Nos transtornos por uso de substâncias, a cetamina tem sido estudada principalmente em quadros relacionados a álcool, cocaína e opioides, muitas vezes associada a intervenções psicoterapêuticas. Apesar de resultados promissores, especialmente no transtorno por uso de álcool, os estudos ainda são limitados quanto ao tamanho das amostras, tempo de seguimento, comparadores e padronização dos protocolos (Tran, 2024; Kwan *et al.*, 2024).

O uso em pessoas com transtornos por uso de substâncias exige cuidado adicional, pois a própria cetamina possui potencial de uso inadequado. Nesses casos, a indicação deve considerar risco de abuso, supervisão médica, contexto clínico e disponibilidade de acompanhamento estruturado (Food and Drug Administration, 2023).

De modo geral, os estudos em TEPT, TOC, ansiedade e transtornos por uso de substâncias sugerem possibilidades terapêuticas, mas ainda não sustentam recomendações clínicas amplas. Fora da depressão resistente, a cetamina deve ser entendida como campo em desenvolvimento, que precisa de ensaios maiores, protocolos padronizados e avaliação de segurança em longo prazo (Walsh *et al.*, 2022).

A segurança é um dos pontos centrais no uso da cetamina e da escetamina em psiquiatria. Embora os estudos indiquem benefício em pacientes com depressão resistente ao tratamento, essas intervenções exigem seleção criteriosa, ambiente assistido, monitorização clínica e acompanhamento longitudinal, especialmente porque seus efeitos neuropsiquiátricos e cardiovasculares podem surgir logo após a administração (Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025).

Na cetamina racêmica intravenosa, a dose mais descrita nos estudos sobre depressão resistente é de 0,5 mg/kg, administrada em aproximadamente 40 minutos. Esse esquema é considerado subanestésico e deve ocorrer em contexto especializado, com avaliação clínica antes da infusão, observação durante o procedimento e acompanhamento após o término (Parikh *et al.*, 2021).

A escetamina intranasal apresenta maior padronização regulatória. Na depressão resistente ao tratamento, as doses usuais são de 56 mg ou 84 mg, administradas sob supervisão, geralmente em associação a antidepressivo oral. Nas primeiras semanas, a frequência costuma ser maior, com redução progressiva conforme resposta clínica e tolerabilidade (Johnson & Johnson, 2026).

Os eventos adversos mais descritos incluem dissociação, sedação, tontura, náuseas, vômitos, cefaleia, sonolência e aumento transitório da pressão arterial. Na maioria dos casos, esses efeitos são autolimitados, mas podem gerar desconforto e exigem preparo da equipe para orientar, acolher e monitorar o paciente no período pós-administração (Di Vincenzo *et al.*, 2024).

Dissociação e sedação estão entre os efeitos mais característicos e exigem orientação prévia ao paciente. A dissociação pode envolver sensação de irreabilidade, distanciamento do corpo, alteração da percepção do tempo e mudanças sensoriais, enquanto a sedação pode comprometer atenção, coordenação e julgamento nas horas seguintes. Por isso, recomenda-se observação clínica após a administração e evitar dirigir, operar máquinas ou realizar atividades que exijam atenção plena até recuperação adequada (Di Vincenzo *et al.*, 2024; Food and Drug Administration, 2025).

A monitorização deve ser ajustada à via utilizada. Na escetamina intranasal, recomenda-se observação por pelo menos duas horas, com aferição da pressão arterial antes da dose e reavaliação em torno de 40 minutos após a aplicação. Na cetamina intravenosa, a observação deve abranger a infusão e o período imediato

após seu término, incluindo sinais vitais, nível de consciência, sintomas dissociativos e condições clínicas para alta (Johnson & Johnson, 2026; Parikh *et al.*, 2021).

A pressão arterial costuma aumentar de forma transitória após a administração, o que torna necessária avaliação cardiovascular prévia. Pacientes com hipertensão não controlada, doença cardiovascular instável, doença cerebrovascular ou risco hemodinâmico aumentado precisam de indicação mais cautelosa e acompanhamento mais rigoroso (Lam *et al.*, 2024).

A via de administração influencia absorção, biodisponibilidade, previsibilidade clínica e perfil de eventos adversos. Formulações intravenosas, intranasais, subcutâneas, orais e sublinguais não devem ser consideradas equivalentes, pois diferem em farmacocinética, intensidade de monitorização necessária e grau de respaldo regulatório (Nikolin *et al.*, 2023).

O uso de formulações orais, sublinguais ou manipuladas exige atenção adicional, especialmente quando associado a propostas de uso domiciliar. Esses produtos não passam necessariamente pelo mesmo processo de avaliação de segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos aprovados, o que aumenta a preocupação com eventos adversos, uso inadequado e monitorização insuficiente (Food and Drug Administration, 2023).

O potencial de abuso também precisa ser considerado, pois a cetamina possui efeitos dissociativos e psicoativos. Esse risco é particularmente relevante em pacientes com histórico de transtornos por uso de substâncias, exigindo avaliação individualizada, supervisão adequada e acompanhamento contínuo durante o tratamento (Kwan *et al.*, 2024).

A segurança em longo prazo ainda precisa ser mais bem definida, sobretudo quanto a sintomas urinários, efeitos cognitivos, risco cardiovascular e potencial de abuso em exposições repetidas. Embora dados de acompanhamento com escetamina intranasal sejam relativamente mais estruturados, a vigilância clínica continua necessária, especialmente em pacientes com maior vulnerabilidade clínica (Zaki *et al.*, 2023).

Do ponto de vista regulatório, é essencial diferenciar escetamina intranasal e cetamina racêmica. A escetamina possui aprovação para indicações específicas do transtorno depressivo maior, com exigência de administração supervisionada. Já a cetamina racêmica, em muitos contextos, permanece como uso off-label para transtornos psiquiátricos (Food and Drug Administration, 2023).

O uso off-label não é necessariamente inadequado, mas exige maior rigor clínico, ético e documental. Isso inclui justificativa terapêutica, consentimento

informado, transparência sobre incertezas, avaliação individualizada de riscos e benefícios e acompanhamento sistemático dos efeitos terapêuticos e adversos (Can *et al.*, 2026).

No Brasil, a escetamina intranasal possui bula aprovada para contextos específicos do transtorno depressivo maior. Ainda assim, sua utilização deve respeitar critérios técnicos, contraindicações, monitorização após administração e avaliação individual do risco-benefício, sobretudo em pacientes com maior vulnerabilidade clínica (Johnson & Johnson, 2026).

Assim, a segurança da cetamina e da escetamina depende não apenas da substância, mas do modo como ela é utilizada. Quando há seleção adequada, dose compatível com protocolos estudados, ambiente assistido e seguimento longitudinal, os riscos podem ser melhor manejados; quando há uso domiciliar, manipulado ou sem supervisão, esses riscos aumentam (Medeiros *et al.*, 2024).

Dessa forma, qualquer expansão do uso dessas intervenções deve ser acompanhada por protocolos claros e auditáveis. Esses protocolos devem incluir avaliação diagnóstica, histórico terapêutico, rastreamento de uso de substâncias, avaliação cardiovascular, definição de via e dose, monitorização pós-administração e seguimento dos efeitos terapêuticos e adversos (Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025).

LACUNAS DO CONHECIMENTO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar do avanço das pesquisas sobre cetamina e escetamina, ainda existem lacunas importantes. A principal delas envolve a duração do benefício clínico, pois muitos estudos demonstram melhora rápida dos sintomas, mas acompanham os pacientes por períodos relativamente curtos (Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025).

Essa limitação é relevante porque resposta rápida não significa, necessariamente, remissão sustentada. Alguns pacientes melhoram após as primeiras administrações, mas podem apresentar recaída ou necessidade de manutenção. Ainda faltam dados consistentes sobre frequência ideal, tempo total de tratamento e critérios seguros para suspensão (Medeiros *et al.*, 2024).

Outra questão importante é a seleção dos pacientes. Ainda não existem biomarcadores validados que indiquem, de forma confiável, quem terá melhor resposta à cetamina ou à escetamina. Na prática, a indicação continua baseada em critérios clínicos, histórico terapêutico, gravidade dos sintomas, comorbidades e avaliação individual do risco-benefício (Medeiros *et al.*, 2024).

Também há incertezas sobre a comparação entre cetamina racêmica intravenosa e escetamina intranasal. As duas estratégias diferem quanto à via de administração, biodisponibilidade, custo, regulamentação, monitorização e acesso, o que reforça a necessidade de estudos comparativos diretos e protocolos mais padronizados (Nikolin *et al.*, 2023).

A segurança em longo prazo permanece como uma das maiores preocupações, sobretudo em populações menos representadas nos ensaios clínicos, como idosos, pessoas com doenças cardiovasculares, transtornos por uso de substâncias, sintomas psicóticos, transtorno bipolar e múltiplas comorbidades. Embora estudos com escetamina intranasal não tenham identificado novos sinais relevantes de segurança em acompanhamento prolongado, ainda é necessário avaliar melhor efeitos cognitivos, urinários, cardiovasculares e risco de abuso em diferentes perfis clínicos (Zaki *et al.*, 2023; Lam *et al.*, 2024).

Fora da depressão resistente ao tratamento, as evidências ainda são iniciais. Estudos em transtorno de estresse pós-traumático, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos ansiosos e transtornos por uso de substâncias sugerem possibilidades terapêuticas, mas ainda apresentam amostras pequenas, protocolos heterogêneos e seguimento limitado (Kwan *et al.*, 2024).

Outro desafio envolve o acesso ao tratamento. A escetamina intranasal possui maior padronização regulatória, mas pode ter custo elevado e exigir estrutura especializada. A cetamina racêmica intravenosa, embora mais acessível em alguns contextos, permanece off-label para transtornos psiquiátricos em diversos países, ampliando as exigências éticas, técnicas e documentais (Food and Drug Administration, 2023).

Do ponto de vista regulatório, o crescimento de clínicas, formulações manipuladas e propostas de uso domiciliar exige atenção. A expansão rápida do mercado pode ultrapassar a velocidade da produção científica, aumentando o risco de indicações inadequadas, monitorização insuficiente e banalização de uma intervenção que exige cuidado especializado (Can *et al.*, 2026).

Assim, o futuro da cetamina e da escetamina depende de estudos mais longos, amostras maiores, protocolos comparáveis e avaliação cuidadosa de segurança. A prioridade não deve ser apenas ampliar o uso, mas definir com maior precisão quando, como, por quanto tempo e para quais pacientes essas intervenções realmente oferecem benefício clínico relevante (Medeiros *et al.*, 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cetamina e a escetamina representam avanços relevantes no tratamento do transtorno depressivo maior resistente ao tratamento, sobretudo por oferecerem uma estratégia de ação rápida em um cenário marcado por resposta parcial, recorrência de sintomas e prejuízo funcional. Esse diferencial amplia a discussão sobre novas vias terapêuticas na depressão, especialmente aquelas relacionadas à modulação glutamatérgica e à plasticidade sináptica (Fountoulakis; Saitis; Schatzberg, 2025).

As evidências mais consistentes concentram-se na depressão resistente ao tratamento, com destaque para a escetamina intranasal em contextos regulados e para a cetamina intravenosa em protocolos especializados. Ainda assim, os benefícios devem ser interpretados com cautela, pois permanecem dúvidas sobre duração da resposta, manutenção do tratamento, recaídas e perfil ideal de pacientes (Medeiros *et al.*, 2024).

Em relação à ideação suicida, os estudos sugerem possível redução rápida de sintomas em curto prazo, mas essa melhora não equivale à prevenção comprovada de suicídio. Por isso, essas intervenções não substituem avaliação de risco, plano de segurança, seguimento longitudinal e cuidado psiquiátrico intensivo quando indicado (Shen *et al.*, 2024).

A segurança deve permanecer no centro da decisão clínica. Dissociação, sedação, alterações cardiovasculares transitórias, náuseas, tontura, risco de abuso, sintomas urinários e possíveis efeitos cognitivos exigem seleção criteriosa, ambiente assistido, consentimento informado, monitorização e acompanhamento contínuo (Di Vincenzo *et al.*, 2024).

Fora da depressão resistente, os estudos em transtorno de estresse pós-traumático, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos ansiosos e transtornos por uso de substâncias sugerem possibilidades terapêuticas, mas ainda são insuficientes para recomendações clínicas amplas. Nesses contextos, o uso deve ser entendido como campo em investigação (Kwan *et al.*, 2024).

Conclui-se que a cetamina e a escetamina não devem ser vistas como soluções universais, mas como ferramentas terapêuticas especializadas. O futuro desse campo depende de estudos mais longos, protocolos comparáveis, avaliação cuidadosa de segurança e melhor definição de quais pacientes realmente se beneficiam dessas intervenções (Nikolin *et al.*, 2023).

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, T. M. et al. Effectiveness of ketamine for the treatment of post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Neuropsychiatry**, v. 21, n. 1, p. 22-31, 2024. DOI: 10.36131/cnfioritieditore20240102. Disponível em: <https://doi.org/10.36131/cnfioritieditore20240102>. Acesso em: 5 ago. 2026.

ANTOS, Z. et al. Beyond NMDA receptors: a narrative review of ketamine's rapid and multifaceted mechanisms in depression treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 24, art. 13658, 2024. DOI: 10.3390/ijms252413658. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms252413658>. Acesso em: 5 ago. 2026.

BANDEIRA, I. D. et al. Ketamine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a systematic review. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 30, n. 2, p. 135-145, 2022. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000320. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000320>. Acesso em: 5 ago. 2026.

BEAGLEHOLE, B. et al. Ketamine for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: double-blind active-controlled crossover study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 39, n. 1, p. 23-28, 2025. DOI: 10.1177/02698811241301215. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/02698811241301215>. Acesso em: 5 ago. 2026.

BORGOGNA, N. C. et al. So how special is special K? A systematic review and meta-analysis of ketamine for PTSD RCTs. **European Journal of Psychotraumatology**, v. 15, n. 1, art. 2299124, 2024. DOI: 10.1080/20008066.2023.2299124. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/20008066.2023.2299124>. Acesso em: 5 ago. 2026.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016**. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/atos-normativos/resolucoes/2016/resolucao-no-510.pdf>. Acesso em: 5 ago. 2026.

CALDER, C. N. et al. Number needed to treat for ketamine and esketamine in adults with treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 354, p. 394-403, 2024. DOI: 10.1016/j.jad.2024.04.039. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.04.039>. Acesso em: 5 ago. 2026.

CAN, A. T. et al. Ketamine in psychiatry: ethical imperatives in harnessing a controversial yet promising therapy. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 60, n. 2, p. 110-114, 2026. DOI: 10.1177/00048674251396009. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/00048674251396009>. Acesso em: 5 ago. 2026.

CHEN, M. et al. Advances in the study of NMDA receptors in depression pathogenesis and the antidepressant efficacy of their antagonists. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 108, art. 104502, 2025. DOI: 10.1016/j.ajp.2025.104502. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2025.104502>. Acesso em: 5 ago. 2026.

DI VINCENZO, M. et al. Facts and myths about use of esketamine for treatment-resistant depression: a narrative clinical review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 15, art. 1394787, 2024. DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1394787. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1394787>. Acesso em: 5 ago. 2026.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Potential risks associated with compounded ketamine products, including oral formulations, for the treatment of psychiatric disorders**. Silver Spring: FDA, 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/compounding-risk-alerts>. Acesso em: 5 ago. 2026.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Spravato®: esketamine nasal spray: prescribing information**. Silver Spring: FDA, 2025. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/211243s016lbl.pdf. Acesso em: 5 ago. 2026.

FOUNTOULAKIS, K. N.; SAITIS, A.; SCHATZBERG, A. F. Esketamine treatment for depression in adults: a PRISMA systematic review and meta-analysis. **American Journal of Psychiatry**, v. 182, n. 3, p. 259-275, 2025. DOI: 10.1176/appi.ajp.20240515. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240515>. Acesso em: 5 ago. 2026.

JOHNSON & JOHNSON. **Spravato®: cloridrato de escetamina, solução spray nasal: bula do paciente/profissional de saúde**. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica, 2026. Disponível em: <https://assets.jnjlabels.com/innovativemedicine/latam/brasil/spravato-pub-vp.pdf>. Acesso em: 5 ago. 2026.

KANG, M. J. Y.; HAWKEN, E. R.; VAZQUEZ, G. H. The mechanisms behind rapid antidepressant effects of ketamine: a systematic review with a focus on molecular neuroplasticity. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, art. 860882, 2022. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.860882. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.860882>. Acesso em: 5 ago. 2026.

KRYSTAL, J. H.; KAVALALI, E. T.; MONTEGGIA, L. M. Ketamine and rapid antidepressant action: new treatments and novel synaptic signaling mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, v. 49, p. 41-50, 2024. DOI: 10.1038/s41386-023-01629-w. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01629-w>. Acesso em: 5 ago. 2026.

KWAN, A. T. H. et al. Ketamine for the treatment of psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. **CNS Spectrums**, v. 29, n. 5, p. 1-8, 2024. DOI: 10.1017/S1092852924000580. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1092852924000580>. Acesso em: 5 ago. 2026.

LAM, R. W. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 update on clinical guidelines for management of major depressive disorder in adults. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 69, n. 9, p. 641-687, 2024. DOI: 10.1177/07067437241245384. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/07067437241245384>. Acesso em: 5 ago. 2026.

LI, J. et al. Efficacy of racemic ketamine or esketamine monotherapy for suicidal ideation in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis.

Journal of Psychiatric Research, v. 180, p. 248-257, 2025. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2024.10.006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.10.006>. Acesso em: 5 ago. 2026.

MEDEIROS, G. C. et al. Personalized use of ketamine and esketamine for treatment-resistant depression. **Translational Psychiatry**, v. 14, art. 481, 2024. DOI: 10.1038/s41398-024-03180-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03180-8>. Acesso em: 5 ago. 2026.

NIKOLIN, S. et al. Ketamine for the treatment of major depression: a systematic review and meta-analysis. **eClinicalMedicine**, v. 62, art. 102127, 2023. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102127. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102127>. Acesso em: 5 ago. 2026.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 5 ago. 2026.

PARDOSSI, S. et al. Variations in BDNF and their role in the neurotrophic antidepressant mechanisms of ketamine and esketamine: a review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 23, art. 13098, 2024. DOI: 10.3390/ijms252313098. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms252313098>. Acesso em: 5 ago. 2026.

PARIKH, S. V. et al. Developing an IV ketamine clinic for treatment-resistant depression: a primer. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 51, n. 3, p. 109-124, 2021. DOI: 10.64719/pb.4413. Disponível em: <https://doi.org/10.64719/pb.4413>. Acesso em: 5 ago. 2026.

SHEN, Z. Y. et al. A meta-analysis of the effects of ketamine on suicidal ideation in depression patients. **Translational Psychiatry**, v. 14, art. 248, 2024. DOI: 10.1038/s41398-024-02973-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02973-1>. Acesso em: 5 ago. 2026.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. DOI: 10.1590/S1679-45082010RW1134. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 5 ago. 2026.

TRAN, K. **Ketamine for adults with substance use disorders**. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>. Acesso em: 5 ago. 2026.

VASILIU, O. Esketamine for treatment-resistant depression: a review of clinical evidence. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 25, n. 3, art. 111, 2023. DOI: 10.3892/etm.2023.11810. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11810>. Acesso em: 5 ago. 2026.

WALSH, Z. et al. Ketamine for the treatment of mental health and substance use disorders: comprehensive systematic review. **BJPsych Open**, v. 8, n. 1, e19, 2022. DOI: 10.1192/bjo.2021.1061. Disponível em: <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.1061>. Acesso em: 5 ago. 2026.

WANG, Y. T. et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of ketamine and esketamine against suicidal ideation in patients with treatment-resistant depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 49, p. 886-895, 2024. DOI: 10.1038/s41386-023-01741-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01741-x>. Acesso em: 5 ago. 2026.

WHITTAKER, E. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of ketamine in the treatment of refractory anxiety spectrum disorders. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 11, p. 1-12, 2021. DOI: 10.1177/20451253211056743. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/20451253211056743>. Acesso em: 5 ago. 2026.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>. Acesso em: 5 ago. 2026.

ZAKI, N. 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**, v. 48, p. 1225-1233, 2023. DOI: 10.1038/s41386-023-01577-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01577-5>. Acesso em: 5 ago. 2026.

ZARATE, C. A. Junior et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 8, p. 856-864, 2006. DOI: 10.1001/archpsyc.63.8.856. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>. Acesso em: 5 ago. 2026.