

REVISÃO

Uso de cetamina na depressão grave e risco suicida: Desfechos clínicos e segurança *Ketamine use in severe depression and suicide risk: Clinical outcomes and safety*

Nathália Déo Gasparotto¹, Nicholas Alexandre Pereira Teixeira², Henrique Leitão Bandeira³, Isabela Caldeira Rosolen⁴, João Roberto José Silva⁵

¹Médica Especialista em Clínica Médica, Centro Universitário de Adamantina (FAI), Adamantina, SP, Brasil

²Faculdade Nova Esperança (FACENE), João Pessoa, PB, Brasil

³Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF), Juiz de Fora, MG, Brasil

⁴Universidade de Taubaté (UNITAU), Taubaté, SP, Brasil

⁵Médico Revalidado pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto, MG, Brasil

Recebido em: 30 de Setembro de 2026; Aceito em: 10 de Outubro de 2026.

Correspondência: Nathália Déo Gasparotto, nathdeo@gmail.com

Como citar

Gasparotto ND, Teixeira NAP, Bandeira HL, Rosolen IC, Silva JRJ. Uso de cetamina na depressão grave e risco suicida: Desfechos clínicos e segurança. Fisioter Bras. 2026;27(9):6511-6526. doi: [10.62827/fb.v27i9.1357](https://doi.org/10.62827/fb.v27i9.1357).

Resumo

Introdução: A depressão grave associada à ideação ou ao comportamento suicida exige intervenções de início rápido, e a cetamina racêmica e a escetamina têm sido estudadas como opções adjuvantes em cenários de urgência e depressão resistente. **Objetivo:** Sintetizar os desfechos clínicos e de segurança da cetamina e da escetamina em adultos com depressão grave ou resistente e risco suicida clinicamente relevante. **Métodos:** Revisão integrativa com busca em 27 de setembro de 2026 no PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, sem restrição de período ou idioma. Foram identificados 567 registros, removidas 112 duplicatas e triados 455 títulos e resumos. Foram buscadas para recuperação 29 publicações potencialmente elegíveis, das quais uma não foi recuperada. Assim, 28 textos completos foram avaliados, 13 foram excluídos após leitura integral e 15 estudos primários foram incluídos. A síntese foi narrativa. **Resultados:** A cetamina intravenosa apresentou redução rápida da ideação suicida em diversos estudos, frequentemente nas primeiras horas ou em 24 horas, embora a duração

do efeito tenha variado e um ensaio com doses repetidas não tenha demonstrado superioridade ao placebo. A escetamina intranasal reduziu mais rapidamente a gravidade dos sintomas depressivos em estudos controlados, mas a diferença entre grupos na gravidade global da suicidabilidade não foi consistentemente significativa. Dissociação, tontura, náusea, sedação e elevação transitória da pressão arterial foram os eventos mais frequentes. **Conclusão:** Cetamina e escetamina podem atuar como intervenções de resposta rápida para sintomas depressivos e ideação suicida em pacientes selecionados, mas não substituem hospitalização, planejamento de segurança, tratamento de base e prevenção longitudinal do suicídio.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior; Ideação Suicida; Antidepressivos; Segurança do paciente; Psicofarmacologia.

Abstract

Introduction: Severe depression accompanied by suicidal ideation or behavior requires rapidly acting interventions, and racemic ketamine and esketamine have been investigated as adjunctive options in emergency settings and treatment-resistant depression. *Objective:* To synthesize clinical and safety outcomes of ketamine and esketamine in adults with severe or treatment-resistant depression and clinically relevant suicide risk. *Methods:* An integrative review was conducted with searches on September 27, 2026, in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science, without publication-date or language restrictions. A total of 567 records were identified, 112 duplicates were removed, and 455 titles and abstracts were screened. Twenty-nine reports were sought for retrieval, of which one could not be retrieved. Thus, 28 full-text articles were assessed for eligibility, 13 were excluded after full-text assessment, and 15 primary studies were included. Findings were narratively synthesized. *Results:* Intravenous ketamine rapidly reduced suicidal ideation in several studies, often within hours or 24 hours, although durability varied and one repeated-dose trial did not outperform placebo. Intranasal esketamine produced faster improvement in depressive symptoms in controlled studies, but between-group differences in global suicidality severity were not consistently significant. Dissociation, dizziness, nausea, sedation, and transient blood-pressure increases were the most frequent adverse effects. *Conclusion:* Ketamine and esketamine may provide rapid symptom relief for selected patients with severe depression and suicidal ideation, but they do not replace hospitalization when indicated, safety planning, background treatment, or longitudinal suicide-prevention strategies.

Keywords: Major Depressive Disorder; Suicidal Ideation; Antidepressive Agents; Patient Safety; Psychopharmacology.

Introdução

A depressão grave e a depressão resistente ao tratamento estão associadas a elevado sofrimento, prejuízo funcional e maior probabilidade de

ideação e comportamento suicida. Na crise aguda, o tempo até a resposta terapêutica é clinicamente relevante, pois antidepressivos convencionais

geralmente necessitam de dias ou semanas para produzir melhora robusta. Nesse contexto, a cetamina, antagonista do receptor N-metil-D-aspartato, passou a ser investigada em doses subanestésicas pela rapidez de seus efeitos antidepressivos e pela possibilidade de reduzir pensamentos suicidas em curto intervalo de tempo [1,2].

Essa ação rápida é particularmente relevante no manejo da depressão grave associada ao risco suicida, considerando a lacuna temporal existente entre o início do tratamento antidepressivo convencional e a obtenção de resposta clínica significativa. Entretanto, permanecem incertezas quanto à magnitude e à duração desses efeitos e, sobretudo, quanto à relação entre redução da ideação suicida e prevenção de comportamento suicida, o que reforça a necessidade de sintetizar criticamente as evidências disponíveis.

Estudos clínicos sugerem que a cetamina, em doses subanestésicas, pode promover resposta antidepressiva rápida e redução de medidas de ideação suicida em pacientes com depressão grave ou resistente ao tratamento [1-4]. Entretanto, a magnitude e a duração desses efeitos são variáveis, e permanecem incertezas quanto à manutenção da resposta e à sua relação com desfechos suicidas clinicamente mais relevantes.

A escetamina intranasal ampliou as possibilidades terapêuticas nesse contexto e tem sido estudada em pacientes com transtorno depressivo

maior e ideação suicida ativa, geralmente em associação ao cuidado padrão [5-7]. Embora possa ocorrer melhora rápida dos sintomas depressivos, essa resposta não deve ser interpretada automaticamente como prevenção de tentativa de suicídio ou eliminação do risco suicida. Essa distinção é fundamental para evitar extrapolações clínicas indevidas.

A segurança também constitui aspecto relevante, uma vez que cetamina e escetamina podem estar associadas a efeitos adversos agudos, como dissociação, tontura, náusea, sedação, alterações perceptivas e elevação transitória da pressão arterial. A escetamina intranasal requer administração supervisionada e monitorização após a dose, e sua informação regulatória ressalta que a resposta clínica inicial não elimina a necessidade de hospitalização quando esta é indicada [8].

Diante da heterogeneidade de vias de administração, esquemas de dose, comparadores, duração do seguimento e instrumentos utilizados para mensurar depressão e suicidabilidade, optou-se por uma revisão integrativa. O objetivo foi sintetizar as evidências clínicas sobre cetamina e escetamina em adultos com depressão grave ou resistente e ideação ou comportamento suicida clinicamente relevante, descrevendo rapidez e magnitude da resposta, duração do efeito, necessidade de repetição de doses e perfil de segurança.

Métodos

Foi realizada revisão integrativa da literatura, método escolhido por permitir a síntese de estudos com delineamentos e intervenções heterogêneos sem pressupor homogeneidade suficiente para metanálise. Foram seguidas as etapas de formulação

da questão, busca, seleção, extração, análise e síntese descritas para revisões integrativas [9,10]. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão foi relatado de forma compatível com os princípios de transparência do PRISMA 2020, sem

caracterizar o estudo como revisão sistemática registrada [11]. Não foi elaborado nem registrado protocolo a priori para esta revisão.

A questão norteadora foi estruturada segundo a estratégia PICO, contemplando população (P), intervenção (I), comparador (C) e desfechos, do inglês outcomes (O) [12]. A população compreendeu adultos com transtorno depressivo maior grave ou resistente ao tratamento e ideação ou comportamento suicida clinicamente relevante; a intervenção correspondeu à cetamina racêmica ou à escetamina, administradas por via intravenosa, intranasal ou oral em doses terapêuticas estudadas; os comparadores incluíram placebo, controle ativo, cuidado padrão, terapia eletroconvulsiva ou comparação intrapaciente quando o delineamento não incluía grupo paralelo; e os desfechos abrangeram gravidade da depressão, ideação ou comportamento suicida, resposta ou remissão, tempo de início e duração do efeito, eventos adversos e tolerabilidade. A pergunta norteadora foi: quais desfechos clínicos e de segurança são observados com cetamina ou escetamina em adultos com depressão grave ou resistente e risco suicida?

A busca foi realizada em 27 de setembro de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science. Não foram aplicadas restrições quanto ao ano de publicação ou idioma. Utilizaram-se descritores controlados e termos livres relacionados a depressão grave ou resistente, cetamina/escetamina, ideação ou comportamento suicida, eficácia, resposta, remissão e segurança.

No PubMed/MEDLINE foi executada a estratégia: ((“Depressive Disorder, Major”[Mesh] OR “major depressive disorder”[Title/Abstract] OR “treatment-resistant depression”[Title/Abstract] OR “severe depression”[Title/Abstract])) AND (“Ketamine”[Mesh] OR ketamine[Title/Abstract] OR esketamine[Title/Abstract]) AND (“Suicidal Ideation”[Mesh] OR

suicid*[Title/Abstract] OR “suicide risk”[Title/Abstract]) AND (efficacy[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract] OR response[Title/Abstract] OR remission[Title/Abstract] OR adverse[Title/Abstract])).

Na Scopus foi utilizada: TITLE-ABS-KEY((ketamine OR esketamine) AND (“major depressive disorder” OR “treatment-resistant depression” OR “severe depression”) AND (“suicidal ideation” OR suicid* OR “suicide risk”) AND (efficacy OR safety OR response OR remission OR adverse)). Na Web of Science empregou-se: TS=((ketamine OR esketamine) AND (“major depressive disorder” OR “treatment-resistant depression” OR “severe depression”) AND (“suicidal ideation” OR suicid* OR “suicide risk”) AND (efficacy OR safety OR response OR remission OR adverse)). Não foram aplicados filtros adicionais nas estratégias descritas.

Os registros recuperados nas três bases foram importados para o Mendeley para gerenciamento das referências. A identificação e a remoção de duplicatas foram realizadas no software e conferidas manualmente. Em seguida, um único revisor realizou a triagem de títulos e resumos; as publicações potencialmente elegíveis seguiram para leitura integral, com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos.

Foram considerados elegíveis estudos primários com participantes adultos, diagnóstico de transtorno depressivo maior grave ou resistente ao tratamento e ideação ou comportamento suicida mensurável, ou estudos em crise suicida com resultados separáveis para o subgrupo depressivo. Foram aceitos ensaios randomizados, estudos prospectivos, coortes e estudos abertos com dados clínicos de eficácia e/ou segurança. Foram excluídas revisões, metanálises, editoriais, protocolos sem resultados, estudos pediátricos, relatos de caso, estudos sem desfecho de suicidabilidade,

populações não depressivas sem dados separáveis e publicações sem dados clínicos suficientes para extração.

A seleção e a extração dos dados foram conduzidas por um único revisor. Após a extração, o mesmo revisor realizou nova conferência dos dados registrados com as respectivas publicações originais, verificando autoria, ano, delineamento, características da amostra, intervenção, comparador, desfechos e eventos adversos. Por esse motivo, não houve procedimento de resolução de divergências entre revisores.

Foram extraídos autoria, ano, delineamento, amostra, diagnóstico, via/dose, comparador,

desfechos depressivos e suicidas, duração do seguimento e eventos adversos. A heterogeneidade clínica e metodológica impediu uma metanálise coerente; por isso, os resultados foram sintetizados narrativamente, com distinção entre efeitos sobre sintomas depressivos, ideação suicida e eventos suicidas. Por utilizar exclusivamente dados publicados, não houve necessidade de submissão a Comitê de Ética em Pesquisa.

As estratégias empregadas nas bases de dados e as etapas de deduplicação, triagem, recuperação, elegibilidade e inclusão, com os respectivos quantitativos, foram sistematizadas conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1 – Estratégias de busca.

Base/etapa	Estratégia ou procedimento
PubMed/MEDLINE	Busca com termos para depressão maior/resistente, cetamina/escetamina, ideação suicida e eficácia/segurança, nos campos MeSH e Title/Abstract.
Scopus	TITLE-ABS-KEY((ketamine OR esketamine) AND (“major depressive disorder” OR “treatment-resistant depression” OR “severe depression”) AND (“suicidal ideation” OR suicid* OR “suicide risk”) AND (efficacy OR safety OR response OR remission OR adverse)).
Web of Science	TS=((ketamine OR esketamine) AND (“major depressive disorder” OR “treatment-resistant depression” OR “severe depression”) AND (“suicidal ideation” OR suicid* OR “suicide risk”) AND (efficacy OR safety OR response OR remission OR adverse)).
Deduplicação	Registros importados no Mendeley; identificação e remoção de duplicatas no software, com conferência manual.
Triagem	Triagem por um único revisor, mediante leitura de títulos e resumos e aplicação dos critérios de elegibilidade.
Recuperação	Obtenção dos textos completos potencialmente elegíveis.
Elegibilidade	Avaliação integral segundo os critérios predefinidos.
Inclusão	Extração padronizada dos estudos elegíveis.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Resultados

Foram identificados 567 registros, sendo 198 no PubMed/MEDLINE, 164 na Scopus e 205 na Web of Science. Após a remoção de 112 duplicatas, 455 registros permaneceram para triagem por título e resumo, dos quais 426 foram excluídos. Foram buscadas para recuperação 29 publicações potencialmente elegíveis, das quais uma não pôde ser recuperada. Assim, 28 textos completos foram avaliados quanto à

elegibilidade. Treze foram excluídos após leitura integral por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando na inclusão de 15 estudos primários na síntese final. Entre as exclusões em texto completo, o ensaio de Zolghadriha et al. (2024) foi excluído por ter sido formalmente retratado em 2026 [21,22]. O processo completo de identificação e seleção dos estudos é apresentado na Figura 1.

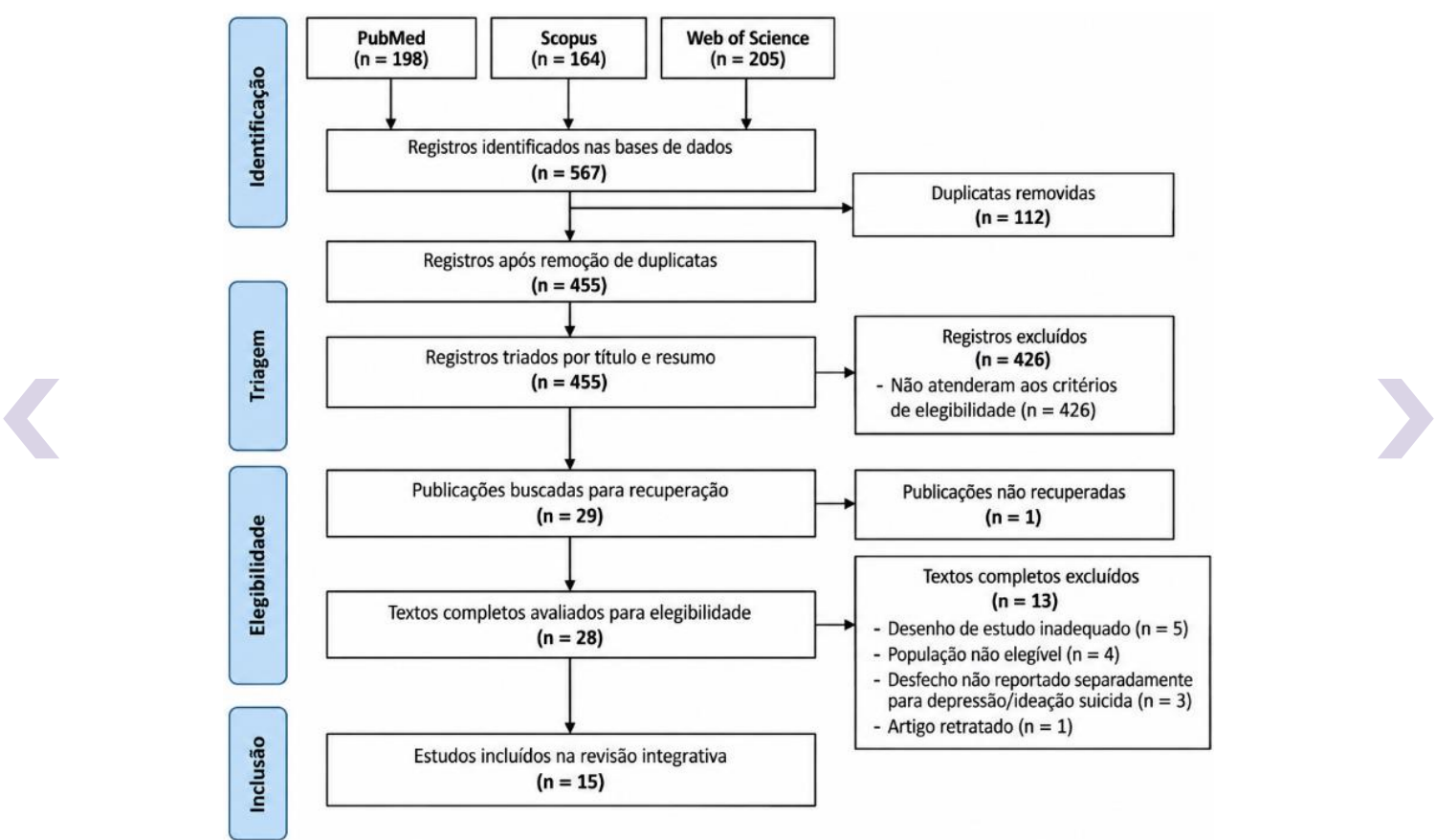


Figura 1 – Fluxograma do processo de identificação e seleção dos estudos.

Fonte: Elaborado pelos autores com base no PRISMA 2020 [11].

A síntese final incluiu 15 estudos primários publicados entre 2009 e 2026. Predominaram ensaios controlados de cetamina intravenosa em dose subanestésica e estudos de escetamina intranasal adicionada ao cuidado padrão. Também foram incluídos um ensaio de cetamina oral e um ensaio comparativo

com terapia eletroconvulsiva. O conjunto de estudos variou amplamente quanto à gravidade basal, resistência ao tratamento, intensidade da ideação suicida, comparadores e tempo de seguimento.

O achado mais consistente foi a rapidez do efeito em parte dos pacientes. Estudos iniciais

mostraram redução de medidas de ideação suicida em poucas horas após cetamina intravenosa [1,2]. Em ensaio com controle ativo, Price et al. encontraram ausência de ideação suicida explícita em todas as medidas utilizadas em 53% dos participantes tratados com cetamina, contra 24% com midazolam em 24 horas [3]. Em pacientes com ideação suicida clinicamente significativa, Grunebaum et al. observaram resposta de 55% com cetamina e 30% com midazolam no primeiro dia, com número necessário para tratar igual a quatro [4].

Resultados em cenário de emergência também foram favoráveis em curto prazo. Domany et al. randomizaram 18 pacientes hospitalizados por depressão com ideação suicida aguda; 90 minutos após a infusão, 88% do grupo cetamina e 33% do grupo placebo apresentavam remissão da ideação suicida [13]. Entretanto, a durabilidade não foi uniforme. Em pacientes com depressão resistente e ideação suicida crônica, seis infusões de cetamina ao longo de três semanas não superaram placebo para depressão ou ideação suicida no ensaio de Ionescu et al. [14], mostrando que cronicidade e refratariedade podem modificar a resposta.

A escetamina intranasal apresentou um padrão particularmente importante para interpretação. No estudo de prova de conceito de Canuso et al., houve maior melhora dos sintomas depressivos e do item de pensamentos suicidas em quatro horas, mas a avaliação clínica global do risco suicida não mostrou diferença significativa entre os grupos [5]. Nos ensaios ASPIRE I e ASPIRE II, a escetamina adicionada ao cuidado padrão reduziu mais a pontuação total de depressão em 24 horas, enquanto a diferença entre grupos na gravidade global da suicidabilidade não atingiu significância estatística [6,7]. Esses resultados sustentam ação antidepressiva rápida, mas não demonstram, isoladamente, prevenção de comportamento suicida.

Quanto à repetição de doses, Phillips et al. observaram maior redução da ideação após uma infusão de cetamina do que com midazolam e redução cumulativa durante infusões repetidas, com alívio completo da ideação em 69% dos participantes após a fase repetida [15]. Em contraste, o ensaio de Ionescu et al. não encontrou vantagem sobre placebo em uma população de depressão resistente grave e ideação crônica [14]. Su et al. mostraram que o efeito antidepressivo de uma infusão de 0,5 mg/kg persistiu até 14 dias, enquanto o efeito antissuicida foi estatisticamente detectável por aproximadamente cinco dias [16].

A ampliação das vias de administração é recente. Seraj et al. compararam cetamina racêmica oral com midazolam em 80 adultos com transtorno depressivo maior e ideação suicida e observaram menor ideação no grupo cetamina em quatro horas, três dias e sete dias [17]. Em 2026, Seth et al. compararam seis sessões de cetamina intravenosa com terapia eletroconvulsiva em 64 pacientes com depressão grave e ideação suicida: ambas reduziram depressão e ideação, com início mais rápido no grupo cetamina e discretamente maior durabilidade no grupo submetido à terapia eletroconvulsiva [18].

Em segurança, os eventos mais recorrentes foram dissociação, tontura, náusea, sedação ou sonolência, alterações perceptivas, cefaleia e aumento transitório da pressão arterial. Nos estudos controlados, esses efeitos foram predominantemente transitórios e manejáveis em ambiente monitorado [4-7,13,16-18]. Contudo, eventos suicidas podem ocorrer durante o seguimento mesmo após melhora inicial, reforçando que resposta sintomática não equivale a eliminação do risco.

Os 15 estudos incluídos foram organizados segundo autoria, delineamento e amostra, intervenção ou comparador, principais desfechos, aspectos de segurança e limitações metodológicas, conforme apresentado no Quadro 2.

Quadro 2 – Estudos primários incluídos na síntese.

Estudo	Delineamento/ amostra	Intervenção/ comparador	Desfechos principais	Segurança/ eventos adversos	Limitações metodológicas
Price et al., 2009 [1]	Estudo prospectivo; n=26 com depressão resistente.	Cetamina IV 0,5 mg/kg, dose única.	Redução rápida de medidas explícitas e implícitas de suicidabilidade; maior efeito em pacientes com ideação basal.	Não especificado na síntese.	Amostra pequena; ausência de comparador paralelo no estudo principal.
DiazGranados et al., 2010 [2]	Estudo aberto; n=33 com transtorno depressivo maior resistente.	Cetamina IV 0,5 mg/kg, dose única.	A ideação suicida reduziu significativamente em 40 min e permaneceu menor nas primeiras 4 h.	Não especificado na síntese.	Ausência de grupo controle; seguimento restrito ao período agudo.
Price et al., 2014 [3]	Ensaio randomizado; cetamina n=36, midazolam n=21.	Cetamina IV vs midazolam.	Em 24 h, 53% vs 24% pontuaram zero nas três medidas explícitas de suicidabilidade.	Não especificado na síntese.	Amostra composta por pacientes com depressão resistente; seguimento curto do desfecho principal.
Grunebaum et al., 2018 [4]	Ensaio randomizado; n=80, com ideação suicida cl clinicamente significativa.	Cetamina IV vs midazolam.	Redução da ideação em 24 h 4,96 pontos maior; resposta de 55% vs 30%; NNT=4.	Eventos adversos agudos e transitórios.	Seguimento posterior não controlado.



Canuso et al., 2018 [5]	Ensaio multicêntrico; n=68, com risco suicida iminente.	Escetamina intranasal 84 mg vs placebo + cuidado padrão.	Maior melhora depressiva em 4 h e 24 h; item suicida melhor em 4 h, mas risco suicida global sem diferença significativa.	Náusea, tontura, dissociação, disgeusia e cefaleia.	Não especificado na síntese.
Ionescu et al., 2019 [14]	Ensaio duplo- cego; n=26 com depressão resistente grave e ideação crônica.	Seis infusões de cetamina IV vs solução salina.	Sem diferença significativa entre os grupos para depressão ou ideação suicida durante a fase de infusão.	Não especificado na síntese.	Amostra pequena; ideação crônica; medicação concomitante não padronizada.
Domany et al., 2020 [13]	Ensaio randomizado de emergência; n=18.	Cetamina IV 0,2 mg/kg vs solução salina.	Remissão da ideação em 90 min: 88% vs 33%; redução entre 90 e 180 min.	Nenhum evento adverso grave relatado.	Pequena amostra.
Phillips et al., 2020 [15]	Ensaio cruzado + fase aberta; n=37 com depressão resistente e ideação basal.	Cetamina IV vs midazolam; posteriormente, infusões repetidas/ manutenção.	Maior redução da ideação após dose única; redução cumulativa com doses repetidas; 69% sem ideação após a fase repetida.	Não especificado na síntese.	Fases repetida e de manutenção abertas; análise secundária.





Fu et al., 2020 [6]	ASPIRE I; ensaio fase 3; n=226.	Escetamina intranasal 84 mg vs placebo + cuidado padrão.	Maior redução dos sintomas depressivos em 24 h; diferença na suicidabilidade global não significativa.	Tontura, dissociação, cefaleia, náusea e sonolência.	Não especificado na síntese.
Ionescu et al., 2021 [7]	ASPIRE II; n=230 randomizados, 227 tratados.	Escetamina intranasal 84 mg vs placebo + cuidado padrão.	Maior melhora depressiva em 24 h; suicidabilidade global melhorou em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles.	Eventos geralmente ocorridos no dia da dose e transitórios; redução da dose por intolerância em parte dos participantes.	Não especificado na síntese.
Feeney et al., 2021 [19]	Análise de ensaio randomizado; n=56 com ideação basal clinicamente relevante.	Cetamina IV vs midazolam.	Menor escore de ideação no grupo cetamina no dia 30; entre os participantes com resposta inicial, não houve diferença significativa entre os grupos na manutenção da resposta ou no tempo até recorrência.	Não especificado na síntese.	Análise pós-hoc; estudo não dimensionado primariamente para suicidabilidade.
Abbar et al., 2022 [20]	Ensaio multicêntrico; n=156 em crise suicida, com subgrupo depressivo separável.	Duas infusões de cetamina IV vs placebo.	Remissão suicida global no dia 3: 63,0% vs 31,6%; no subgrupo depressivo, o efeito entre os grupos não foi significativo.	Um suicídio ocorreu no grupo cetamina durante o seguimento, considerado não relacionado ao tratamento.	População diagnóstica heterogênea.





Su et al., 2023 [16]	Ensaio duplo- cego; n=84 com depressão resistente e ideação proeminente.	Cetamina IV 0,5 mg/kg vs midazolam.	Efeito antidepressivo até 14 dias; efeito antissuicida detectável até aproximadamente 5 dias.	Derealização, tontura e reações emocionais transitórias; eventos suicidas ocorreram durante o seguimento em ambos os grupos.	Não especificado na síntese.
Seraj et al., 2025 [17]	Ensaio randomizado; n=80.	Cetamina racêmica oral 3 mg/kg vs midazolam oral.	Menor ideação em 4 h, no dia 3 e no dia 7; melhora depressiva em 4 h e no dia 3.	Náusea/vômito, ansiedade/choro e despersonalização/ desrealização mais frequentes, sem interrupção por gravidade.	Não especificado na síntese.
Seth et al., 2026 [18]	Ensaio randomizado; n=64 com depressão grave e ideação suicida.	Cetamina IV n=31 vs terapia eletroconvulsiva n=33; seis sessões.	Ambas reduziram depressão e ideação; cetamina apresentou início mais rápido e terapia eletroconvulsiva maior durabilidade relativa.	Eventos leves; cetamina associada a sintomas dissociativos/ urinários e terapia eletroconvulsiva a alteração cognitiva transitória.	Não especificado na síntese.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).



Discussão

O achado mais consistente entre os estudos incluídos foi a rapidez da resposta à cetamina na depressão grave com risco suicida, sem demonstração de proteção duradoura contra suicídio. Estudos com cetamina intravenosa identificaram redução de ideação suicida em minutos ou horas, inclusive quando comparada a controles ativos [2-4,15]. Esse perfil é especialmente relevante quando o paciente apresenta sofrimento intenso e o tratamento antidepressivo de base ainda não teve tempo para produzir efeito. Ainda assim, a heterogeneidade das respostas e o reaparecimento de ideação em parte dos pacientes impedem interpretar a melhora aguda como resolução do risco.

A distinção entre desfechos depressivos e suicidas é um dos pontos mais importantes da evidência. Nos ensaios ASPIRE I e II, todos os participantes receberam cuidado padrão intensivo, incluindo hospitalização e início ou otimização de antidepressivo oral. A escetamina produziu vantagem estatisticamente significativa na redução da gravidade depressiva em 24 horas, mas o desfecho clínico global de suicidabilidade melhorou de forma importante em ambos os grupos e não apresentou diferença significativa entre escetamina e placebo [6,7]. O estudo anterior de Canuso et al. apontou direção semelhante: melhora de alguns marcadores de ideação nas primeiras horas, sem diferença consistente na avaliação global do risco suicida [5]. Portanto, afirmar que a escetamina ‘previne suicídio’ extrapolaria os dados.

Esse cuidado interpretativo é reforçado pela informação regulatória atual. A rotulagem da escetamina intranasal reconhece indicação para sintomas depressivos em adultos com transtorno

depressivo maior e ideação ou comportamento suicida agudo, em conjunto com antidepressivo oral, mas explicita que sua efetividade para prevenir suicídio ou reduzir ideação/comportamento suicida como desfecho independente não foi demonstrada [8]. Também destaca que melhora após uma dose inicial não elimina a necessidade de hospitalização quando esta é clinicamente indicada. Assim, cetamina e escetamina devem ser compreendidas como componentes de uma estratégia de cuidado, e não como substitutos de contenção clínica, proteção ambiental, tratamento psicofarmacológico longitudinal e acompanhamento intensivo.

A variabilidade de duração do efeito também tem implicações práticas. Em alguns ensaios, a redução da ideação foi mais evidente nas primeiras 24 horas [3,4,15]; em Su et al., a vantagem antissuicida se manteve por cerca de cinco dias, enquanto a resposta depressiva permaneceu detectável por duas semanas [16]. Feeney et al. observaram menor escore de ideação no grupo cetamina no dia 30; entretanto, entre os participantes que apresentaram resposta inicial, não houve diferença significativa entre os grupos na manutenção dessa resposta ou no tempo até recorrência da ideação [19]. Em contrapartida, Phillips et al. observaram benefício cumulativo com infusões repetidas [15], enquanto Ionescu et al. não demonstraram superioridade de seis infusões em pacientes com ideação crônica e depressão resistente grave [14]. Essa discordância sugere que cronicidade, refratariedade, intensidade basal e desenho do esquema de doses podem influenciar a resposta.

Os estudos mais recentes ampliam a discussão sobre rota e comparadores. A cetamina oral

mostrou sinal clínico favorável em 2025, com redução de ideação até o sétimo dia, mas essa evidência ainda depende de replicação em estudos multicêntricos e amostras maiores [17]. Em 2026, a comparação com terapia eletroconvulsiva mostrou melhora expressiva em ambos os grupos; a cetamina apresentou início mais rápido, enquanto a terapia eletroconvulsiva mostrou pequena vantagem de durabilidade [18]. Esse resultado não estabelece superioridade global de uma técnica, pois decisões entre cetamina e terapia eletroconvulsiva dependem de gravidade, psicose, catatonia, necessidade de resposta imediata, perfil de segurança, disponibilidade e preferência clínica.

O ensaio de Abbar et al. merece interpretação específica. Embora a amostra total em crise suicida tenha apresentado maior remissão da ideação com cetamina no terceiro dia, o efeito variou conforme o diagnóstico, e a diferença não foi estatisticamente significativa no subgrupo com transtorno depressivo [20]. Por isso, esse estudo foi utilizado como evidência complementar sobre crise suicida aguda, e não como prova isolada de eficácia específica para depressão maior. A apresentação separada desse resultado reduz o risco de transferir para a população depressiva um efeito observado principalmente em outro grupo diagnóstico.

A segurança aguda foi, em geral, aceitável em ambientes monitorados, mas não é trivial. Dissociação, sedação, tontura, náusea e elevação pressórica transitória foram recorrentes; alterações perceptivas e sintomas de despersonalização ou desrealização também apareceram em alguns estudos [5-7,16-17]. A escetamina intranasal requer supervisão de profissional de saúde, avaliação da pressão arterial e observação por pelo menos duas horas, além de monitorização

respiratória conforme a rotulagem vigente [8]. Esses requisitos são coerentes com o fato de que o tratamento é direcionado a uma população clinicamente vulnerável e pode produzir alterações hemodinâmicas e neuropsiquiátricas agudas.

Outro ponto é que ensaios com ideação suicida não têm poder estatístico suficiente para demonstrar redução de tentativa ou morte por suicídio, eventos relativamente menos frequentes e dependentes de múltiplos fatores. Mesmo estudos em que a ideação reduziu documentaram tentativas durante o seguimento, o que confirma a dissociação possível entre melhora de escala e risco comportamental real [16,20]. Consequentemente, a avaliação de segurança deve combinar medida de sintomas, julgamento clínico, histórico de tentativas, acesso a meios letais, suporte social, uso de substâncias, comorbidades e capacidade de adesão ao plano de cuidado.

Do ponto de vista metodológico, os achados não permitem definir uma única via, dose ou frequência ótima. A maior parte da evidência controlada envolve cetamina intravenosa em dose de 0,5 mg/kg e escetamina intranasal em protocolos específicos, mas há diferenças importantes entre dose única, séries repetidas e manutenção. A extrapolação entre cetamina racêmica e escetamina também deve ser cautelosa, pois são formulações distintas e os ensaios foram conduzidos em contextos diferentes. A associação com cuidado padrão foi especialmente intensa nos ensaios de escetamina, podendo reduzir diferenças entre grupos nos desfechos de suicidabilidade.

Esta revisão apresenta limitações metodológicas que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A seleção e a extração dos dados foram realizadas por um único revisor, o que aumenta a possibilidade de erros de classificação e

extração. Além disso, não foi realizada avaliação formal da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos incluídos. Dessa forma, embora a revisão permita descrever a direção dos efeitos e a consistência aparente dos achados, sua capacidade de estabelecer o grau de confiança que deve ser atribuído às evidências é limitada, especialmente diante da inclusão de estudos com diferentes delineamentos e níveis de robustez metodológica. A síntese foi narrativa, e os estudos apresentaram heterogeneidade quanto à definição de depressão grave ou resistente, intensidade da ideação suicida, instrumentos de avaliação, comparadores, vias de administração e tempos de seguimento. Alguns trabalhos avaliaram a suicidabilidade como desfecho secundário ou em análises pós-hoc, enquanto outros foram especificamente delineados para esse desfecho.

Outra limitação refere-se à estratégia de busca, restrita às bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science e estruturada com a inclusão obrigatória de termos relacionados a eficácia, segurança, resposta, remissão ou eventos adversos. Embora essa estratégia tenha favorecido a recuperação de estudos diretamente relacionados aos objetivos da revisão, pode ter aumentado a especificidade da busca em detrimento de sua sensibilidade, resultando na não identificação de estudos potencialmente pertinentes e limitando a abrangência do corpus analisado. A ausência de outras fontes, incluindo bases bibliográficas adicionais e literatura cinzenta, também deve ser considerada. Durante a avaliação de elegibilidade, um estudo formalmente retratado foi excluído da síntese [21,22], conforme descrito no processo de seleção.

Conclusão

Os estudos incluídos indicam que a cetamina racêmica, principalmente por via intravenosa, pode promover redução rápida da ideação suicida e dos sintomas depressivos em parte dos adultos com depressão grave ou resistente, com efeitos frequentemente observados nas primeiras horas ou no primeiro dia. A duração da resposta é variável, e estudos de doses repetidas mostram resultados heterogêneos. A escetamina intranasal acrescentada ao cuidado padrão produz melhora rápida dos sintomas depressivos, mas os ensaios não demonstram de forma consistente superioridade sobre placebo para a gravidade global da suicidabilidade. Eventos adversos como dissociação, tontura, náusea, sedação e elevação transitória da pressão arterial exigem administração e observação em ambiente apropriado. Assim, cetamina e escetamina podem ser consideradas intervenções

de resposta rápida como componentes do cuidado em pacientes selecionados, sem substituir hospitalização quando indicada, avaliação contínua do risco, plano de segurança, tratamento de base e acompanhamento longitudinal. A evidência disponível não permite afirmar prevenção de tentativas ou mortes por suicídio.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Fontes de Financiamento

Não houve financiamento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gasparotto ND, Teixeira NAP, Bandeira HL, Rosolen IC, Silva JRJ; *Redação do manuscrito:* Gasparotto ND, Teixeira NAP, Bandeira HL, Rosolen IC, Silva JRJ; *Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:* Gasparotto ND, Teixeira NAP, Bandeira HL, Rosolen IC, Silva JRJ.

Referências

1. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2009;66(5):522-526. doi:10.1016/j.biopsych.2009.04.029.
2. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1605-1611. doi:10.4088/JCP.09m05327blu.
3. Price RB, Iosifescu DV, Murrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2014;31(4):335-343. doi:10.1002/da.22253.
4. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(4):327-335. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17060647.
5. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2018;175(7):620-630. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17060720.
6. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: double-blind, randomized study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):19m13191. doi:10.4088/JCP.19m13191.
7. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(1):22-31. doi:10.1093/ijnp/pyaa068.
8. U.S. Food and Drug Administration. SPRAVATO (esketamine) nasal spray, CIII: prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2025 [cited 2026 Sep 27]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/211243s016lbl.pdf
9. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-553. doi:10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.
10. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (Sao Paulo)*. 2010;8(1):102-106. doi:10.1590/S1679-45082010RW1134.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.

12. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123(3):A12-A13. doi:10.7326/ACPJC-1995-123-3-A12.
13. Domany Y, Shelton RC, McCullumsmith CB. Ketamine for acute suicidal ideation. An emergency department intervention: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Depress Anxiety*. 2020;37(3):224-233. doi:10.1002/da.22975.
14. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Akeju O, Swee MB, et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Affect Disord*. 2019;243:516-524. doi:10.1016/j.jad.2018.09.037.
15. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Hatchard T, Ortiz A, Birmingham M, et al. Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(4):606-612. doi:10.1038/s41386-019-0570-x.
16. Su TP, Li CT, Lin WC, Wu HJ, Tsai SJ, Bai YM, et al. A randomized, double-blind, midazolam-controlled trial of low-dose ketamine infusion in patients with treatment-resistant depression and prominent suicidal ideation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023;26(5):331-339. doi:10.1093/ijnp/pyad014.
17. Seraj A, Reyazuddin M, Gaur RK, Andrade C. Oral ketamine for rapid reduction of suicidal ideation in major depressive disorder: a midazolam-controlled randomized clinical trial. *Asian J Psychiatr*. 2025;106:104413. doi:10.1016/j.ajp.2025.104413.
18. Seth L, Biswal J, Sahoo S, Shetty R, Das J. A randomised controlled trial on the efficacy of ketamine versus electroconvulsive therapy in severe depression with suicidal ideation. *Neuropsychobiology*. 2026;85(3):156-167. doi:10.1159/000550863.
19. Feeney A, Hock RS, Freeman MP, Flynn M, Hoepfner B, Iosifescu DV, 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. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;49:122-132. doi:10.1016/j.euroneuro.2021.04.024.
20. Abbar M, Demattei C, El-Hage W, Llorca PM, Samalin L, Demaricourt P, et al. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2022;376:e067194. doi:10.1136/bmj-2021-067194.
21. Zolghadriha A, Anjomshoaa A, Jamshidi MR, Taherkhani F. Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):341. doi:10.1186/s12888-024-05716-0. [Retracted].
22. Zolghadriha A, Anjomshoaa A, Jamshidi MR, Taherkhani F. Retraction Note: Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2026;26(1):48. doi:10.1186/s12888-026-07808-5.



Este artigo de acesso aberto é distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CC BY 4.0), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.