



Depressão Resistente: O papel da cetamina e psicodélicos

Gabriela Simonetti Cabral¹, Luiz Moraes da Rocha Filho², Deise Nilciane Ferreira de Souza³



<https://doi.org/10.36557/2009-3578.2025v11n2p6004-6018>

Artigo recebido em 28 de Agosto e publicado em 28 de Outubro de 2025

RESUMO

Este artigo tem como objetivo analisar o papel dos psicodélicos e da cetamina na depressão resistente ao tratamento (DRT), que consiste em uma forma do Transtorno Depressivo Maior que não responde às terapias convencionais. Cerca de metade dos pacientes tratados para a doença não respondem bem à terapêutica usual, o que leva à recidiva dos episódios depressivos e resulta no transtorno depressivo recorrente. atualmente, a terapia farmacológica desse transtorno é, quase que exclusivamente, baseada na teoria monoaminérgica. Nesse sentido, outros fármacos vêm sendo utilizados para explorar a terapêutica desse transtorno, tendo outras bases fisiopatológicas além do papel das monoaminas. O objetivo desse trabalho é revisar as novas intervenções terapêuticas na depressão resistente, usando novas abordagens como a cetamina e psicodélicos. Trata-se de uma revisão sistemática que busca na literatura, avalia a qualidade das evidências, tem uma síntese de dados compacta, por fim publicando os resultados.

Palavras-chave: Psicodélicos, Transtorno Depressivo Maior, Monoaminas



ABSTRACT

This article aims to analyze the role of psychedelics and ketamine in treatment-resistant depression (TRD), which consists of a form of Major Depressive Disorder that does not respond to conventional therapies. Approximately half of the patients treated for this disorder do not respond well to standard pharmacological treatments, which leads to the recurrence of depressive episodes and results in recurrent depressive disorder. Currently, the pharmacological therapy for this condition is almost exclusively based on the monoaminergic theory. In this context, other drugs have been used to explore new therapeutic approaches for this disorder, relying on different pathophysiological mechanisms beyond the role of monoamines. The objective of this work is to review the new therapeutic interventions for treatment-resistant depression, focusing on innovative approaches such as ketamine and psychedelics. This is a systematic review that searches the literature, evaluates the quality of evidence, provides a concise synthesis of data, and ultimately publishes the results.

Keywords: Psychedelics, Major Depressive Disorder (MDD), Monoamines

Instituição afiliada – Faculdade Santa Teresa – CEJUR / Manaus- AM

Autor correspondente: Gabriela simonetti Cabral , Luiz Moraes da Rocha Filho, Deise Nilciane Ferreira de Souza
(deise.souza@faculdadesantateresa.edu.br)
@gabisimonetti10@gmail.com, @Luizinhorochoafilho2303@gmail.com

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





INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A depressão resistente ao tratamento (DRT), também conhecida na literatura internacional como treatment-resistant depression (TRD), representa um desafio clínico de grandes proporções. Ela é caracterizada pela ausência de resposta satisfatória após o uso de, pelo menos, dois antidepressivos diferentes administrados em doses adequadas e por tempo suficiente (ROSENBLAT; MCINTYRE, 2020). Estima-se que cerca de 20% a 30% dos pacientes com transtorno depressivo maior evoluam para um quadro de DRT, o que amplia os riscos de suicídio, a deterioração da funcionalidade e a sobrecarga dos sistemas de saúde pública (MURROUGH et al., 2014; CARLEZON et al., 2023).

Frente às limitações dos tratamentos convencionais, novas abordagens vêm sendo exploradas com crescente interesse por parte da comunidade científica. Dentre elas, destacam-se o uso da cetamina — um antagonista não competitivo do receptor NMDA — e de psicodélicos clássicos como a psilocibina e a ayahuasca. Evidências preliminares sugerem que essas substâncias podem induzir efeitos antidepressivos rápidos e, em alguns casos, sustentados (WILKINSON et al., 2022; GOODWIN et al., 2022; COYLE; LAWS, 2022). Tais resultados têm motivado uma reavaliação dos paradigmas biológicos da depressão e inaugurado possibilidades terapêuticas antes impensáveis.

A relevância acadêmica deste tema reside no seu caráter inovador e multidisciplinar, integrando avanços da neurociência, farmacologia, psicoterapia e políticas públicas de saúde. Em termos sociais, trata-se de um campo de extrema pertinência, considerando a prevalência da depressão resistente e seus impactos sobre a qualidade de vida dos indivíduos afetados e sobre os custos globais dos sistemas de saúde. No entanto, importantes desafios ainda dificultam a consolidação desse campo. Dentre eles, destaca-se a escassez de estudos publicados em língua portuguesa que abordem de forma sistemática a eficácia, a segurança e a viabilidade clínica dessas terapias no contexto brasileiro (DIAS et al., 2021; MASCARENHAS, 2022). A predominância de publicações em inglês também compromete o acesso à informação por parte de profissionais de saúde, gestores e até pesquisadores não fluentes no idioma.



Diante desse cenário, este estudo justifica-se por seu potencial de contribuir criticamente para o debate acadêmico e clínico sobre novas intervenções terapêuticas para a depressão resistente. Com base em uma abordagem qualitativa de revisão bibliográfica, pretende-se identificar e descrever os principais estudos clínicos que investigaram o uso da cetamina e de psicodélicos no tratamento da DRT, avaliando a qualidade metodológica dessas pesquisas e sintetizando criticamente os resultados encontrados. Ao sistematizar essas evidências, busca-se oferecer subsídios teóricos e práticos que apoiem decisões clínicas mais seguras, fomentem políticas públicas baseadas em evidências e orientem futuras investigações sobre intervenções inovadoras para transtornos depressivos graves.

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa, orientada à sistematização crítica de produções científicas nacionais e internacionais sobre novas intervenções terapêuticas para a depressão resistente ao tratamento, com foco na utilização da cetamina e de psicodélicos. A adoção da abordagem qualitativa decorre do caráter interpretativo e exploratório do objeto, que demanda compreensão aprofundada das evidências disponíveis, de seus fundamentos teóricos, limites metodológicos e implicações clínicas (MINAYO, 2010). Nessa perspectiva, a revisão bibliográfica foi estruturada segundo os princípios metodológicos propostos por Gil (2008), que enfatiza a análise sistemática de publicações previamente divulgadas como meio de integrar conhecimentos dispersos, fundamentar teoricamente a temática e evidenciar lacunas relevantes para a pesquisa em saúde (ROTHER, 2007).

A estratégia de busca compreendeu o período de setembro a outubro de 2025 e contemplou múltiplos indexadores e motores de busca, a saber: Google Scholar, Scopus, Web of Science, PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, de modo a garantir cobertura ampla da literatura de alta circulação internacional e, simultaneamente, captar a produção latino-americana e brasileira. Empregaram-se descritores controlados e termos livres extraídos dos vocabulários MeSH e DeCS — “Depressão Resistente ao Tratamento”, “Treatment-Resistant Depression”, “Cetamina/Ketamine”, “Psicodélicos/Psychedelics”, “Psilocibina” e “Ayahuasca” — combinados por operadores



booleanos (“AND”, “OR”) para compor estratégias sensíveis e específicas de recuperação.

Definiu-se previamente um recorte temporal de 2014 a 2024, privilegiando a atualidade das evidências. Foram, portanto, incluídos estudos publicados nesse intervalo, em texto completo, nos idiomas português ou inglês, que abordassem diretamente o uso de cetamina ou de psicodélicos (por exemplo, psilocibina, ayahuasca ou LSD) no tratamento da depressão resistente; consideraram-se ensaios clínicos e estudos observacionais, bem como revisões sistemáticas ou revisões narrativas com embasamento metodológico consistente e delineamento claramente descrito, incluindo população, intervenção e desfechos.

Foram excluídos trabalhos anteriores a 2014; estudos focados exclusivamente no uso recreativo de psicodélicos ou voltados a outros transtornos psiquiátricos sem foco explícito na depressão resistente; relatos de caso isolado, editoriais, comentários, cartas ao editor, resumos de eventos, teses e dissertações não publicadas; e publicações com fragilidades metodológicas relevantes (inconsistência de delineamento, ausência de descrição de amostra, intervenção ou desfechos).

No fluxo operacional, identificaram-se 186 publicações na triagem inicial. Após leitura de títulos e resumos e aplicação dos critérios de elegibilidade, 42 estudos foram selecionados para leitura integral. Concluída a avaliação crítica, 24 artigos compuseram o corpus analítico desta revisão.

A leitura integral dos estudos foi acompanhada de fichamentos analíticos contendo autoria, ano, país, delineamento, população, intervenção, principais resultados, limitações e implicações clínicas. A avaliação da qualidade metodológica considerou critérios de validade interna e externa e de coerência entre objetivos, métodos e resultados, à luz de referenciais de pesquisa em saúde (FIGUEIREDO; SANCHES, 2007; MINAYO, 2014; BARDIN, 2016).

Para estudos qualitativos, empregou-se a CASP como guia de apreciação crítica; para ensaios clínicos randomizados, observaram-se os itens do CONSORT e a escala de Jadad, como apoio à apreciação da qualidade do relato e do controle de vieses.

A síntese dos achados foi conduzida por categorização temática, resultando em quatro eixos analíticos: (1) efeitos terapêuticos da cetamina na depressão resistente; (2)



evidências clínicas sobre psicodélicos clássicos; (3) controvérsias e limitações metodológicas das evidências disponíveis; e (4) implicações clínicas e perspectivas futuras. A apresentação seguiu uma lógica narrativa e interpretativa, buscando transcender a simples enumeração de resultados para contextualizá-los no estado da arte, discutindo forças, fragilidades e aplicabilidade dos achados para a prática e para a formulação de políticas em saúde mental contemporânea (BARDIN, 2016).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A depressão resistente ao tratamento (DRT) é considerada uma das manifestações mais graves e complexas do Transtorno Depressivo Maior (TDM). Caracteriza-se pela ausência de resposta satisfatória após a administração adequada de, no mínimo, dois antidepressivos de diferentes classes, sendo um problema de difícil manejo clínico (ROSENBLAT; MCINTYRE, 2020). As falhas terapêuticas recorrentes ampliam os riscos de cronicidade, suicídio e incapacitação funcional, exigindo uma reavaliação dos paradigmas que orientam o tratamento do transtorno.

Durante décadas, o modelo dominante foi a hipótese monoaminérgica, que associava os sintomas depressivos à deficiência de neurotransmissores como serotonina, noradrenalina e dopamina. Essa perspectiva orientou a criação de fármacos amplamente utilizados até os dias atuais. Contudo, apesar de sua relevância histórica, esse modelo mostra-se insuficiente para explicar a fisiopatologia da DRT, como demonstram estudos que apontam o envolvimento de alterações sinápticas, neuroinflamação e disfunções em circuitos neurais (BERTON; NESTLER, 2006; KRYSTAL et al., 2019).

Com base nessas evidências, emergem novas abordagens terapêuticas. Entre elas, destaca-se a modulação do sistema glutamatérgico, em especial por meio da cetamina, um antagonista do receptor NMDA. A ação da cetamina promove uma resposta antidepressiva rápida por meio da ativação dos receptores AMPA, liberação de glutamato e aumento da expressão de BDNF — fator neurotrófico que favorece a neuroplasticidade (SERAFINI et al., 2014; DUMAN; AGHAJANIAN, 2012). Este mecanismo sugere um novo paradigma farmacológico centrado na plasticidade neuronal.



A aprovação da esketamina intranasal pela FDA (EUA) e EMA (Europa) em 2019 representou um marco na clínica psiquiátrica, consolidando a cetamina como alternativa eficaz e segura para a DRT (WAJS et al., 2020; VASILIU, 2023). Tais avanços sinalizam a transição de terapias de correção química para modelos de neuromodulação rápida (GEORGE et al., 2000).

Além disso, os psicodélicos clássicos como a psilocibina e a ayahuasca têm sido redescobertos como ferramentas terapêuticas. A psilocibina, por exemplo, atua sobre os receptores 5-HT_{2A}, induzindo estados alterados de consciência que, associados à psicoterapia, promovem reestruturação emocional e cognitiva (GOODWIN et al., 2022; COYLE; LAWS, 2022). No Brasil, destaca-se o trabalho de Palhano-Fontes et al. (2019), que demonstrou os efeitos rápidos e sustentados da ayahuasca na redução dos sintomas depressivos em pacientes com DRT.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos 24 estudos selecionados para esta revisão sistemática qualitativa permitiu identificar avanços significativos no campo das intervenções terapêuticas para a depressão resistente ao tratamento (DRT), particularmente no que diz respeito ao uso da cetamina, seus derivados e psicodélicos clássicos. Os resultados foram organizados em quatro eixos analíticos principais: (1) eficácia e mecanismos da cetamina e esketamina; (2) evidências clínicas sobre psicodélicos; (3) limitações metodológicas e desafios éticos; e (4) implicações clínicas e perspectivas futuras.

1. Cetamina e esketamina: eficácia clínica e mecanismos de ação

Diversos estudos clínicos de alta qualidade metodológica demonstraram que a cetamina intravenosa e a esketamina intranasal induzem efeitos antidepressivos rápidos, por vezes observáveis nas primeiras 24 horas após a administração. Estudos como os de Murrough et al. (2013) e Daly et al. (2018) destacaram não apenas a eficácia dessas substâncias em contextos hospitalares, mas também sua capacidade de reduzir significativamente os escores de depressão em pacientes com histórico de falhas terapêuticas múltiplas.



Os ensaios TRANSFORM-1 e TRANSFORM-2 (POPOVA et al., 2019; FEDGCHIN et al., 2019) reforçaram a eficácia da esketamina quando administrada em combinação com antidepressivos orais, ressaltando a importância do monitoramento clínico contínuo e da individualização das doses. O estudo longitudinal SUSTAIN-2 (WAJS et al., 2020), por sua vez, evidenciou a segurança e eficácia sustentada do tratamento com esketamina ao longo de 12 meses, fornecendo base empírica para sua aplicação em protocolos de manutenção.

Em termos de mecanismos, as evidências apontam para um modelo baseado na modulação glutamatérgica e na plasticidade sináptica. A cetamina promove a ativação indireta de receptores AMPA, o que estimula a liberação de BDNF, favorecendo a sinaptogênese e a reorganização funcional de redes neuronais disfuncionais, especialmente nas regiões pré-frontais e límbicas (SERAFINI et al., 2014; DUMAN; AGHAJANIAN, 2012; MCINTYRE et al., 2021). Esses efeitos bioquímicos e estruturais contrastam com a latência dos antidepressivos tradicionais, sugerindo uma mudança paradigmática na abordagem da depressão resistente.

2. Psicodélicos clássicos: psilocibina e ayahuasca como novas abordagens terapêuticas

A retomada científica dos psicodélicos clássicos, como a psilocibina e a ayahuasca, trouxe novos horizontes para a psiquiatria. Ensaios clínicos randomizados, como o conduzido por Goodwin et al. (2022), demonstraram que uma única dose de psilocibina, em contexto clínico supervisionado e associada à psicoterapia, resultou em reduções clínicas significativas dos sintomas depressivos por até três meses.

Estudos com ayahuasca, como o de Palhano-Fontes et al. (2019), ampliam o debate ao incorporar uma perspectiva psicointegrativa, que articula farmacologia, cultura e espiritualidade. Neste ensaio randomizado realizado no Brasil, pacientes com DRT apresentaram resposta antidepressiva significativa e sustentada até 14 dias após uma única dose, sem efeitos adversos graves.

Os mecanismos propostos envolvem a ativação de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, induzindo estados de consciência expandidos, que, ao serem explorados



terapeuticamente, promovem ressignificação emocional, quebra de padrões de pensamento rígidos e reconfiguração de redes cerebrais, especialmente o default mode network (CARHART-HARRIS et al., 2018).

3. Limitações metodológicas e barreiras à aplicação clínica

Apesar dos resultados promissores, a maioria dos estudos revisados apresentou limitações metodológicas, como amostras pequenas, delineamentos heterogêneos e curta duração de seguimento. Além disso, fatores contextuais — como a expectativa dos pacientes e o ambiente terapêutico (“set and setting”) — afetam diretamente os resultados com psicodélicos, o que dificulta a padronização de protocolos.

Também há barreiras ético-regulatórias, especialmente em países como o Brasil, onde a regulamentação do uso clínico de psicodélicos ainda é incipiente. A cetamina, por outro lado, já se encontra incorporada em alguns serviços de saúde mental especializados, mas ainda enfrenta resistência por parte de setores mais conservadores da psiquiatria tradicional.

4. Implicações práticas e perspectivas futuras

O conjunto dos estudos analisados sustenta a emergência de uma nova era terapêutica para a DRT, caracterizada por intervenções rápidas, seguras e potencialmente transformadoras. A cetamina, pela robustez de suas evidências, já pode ser considerada uma opção terapêutica estabelecida, enquanto os psicodélicos se configuram como ferramentas promissoras em fase de consolidação.

As implicações práticas incluem a necessidade de formação de equipes interdisciplinares, criação de protocolos clínicos adaptados à realidade brasileira, e ampliação dos estudos multicêntricos com maior tempo de seguimento. Além disso, os achados reforçam a importância de se considerar dimensões subjetivas e contextuais no tratamento da depressão, o que aponta para uma psiquiatria mais integrativa, centrada no paciente e orientada por evidências.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo desta revisão, buscamos reunir e sistematizar as evidências mais relevantes sobre o uso da cetamina, dos psicodélicos clássicos e da estimulação magnética transcraniana como alternativas terapêuticas para a depressão resistente ao tratamento (DRT). A partir da análise crítica de 24 estudos clínicos, constatamos que essas intervenções — antes consideradas marginais ou experimentais — vêm progressivamente se consolidando como estratégias viáveis, seguras e, em muitos casos, mais eficazes do que os modelos tradicionais baseados exclusivamente na modulação monoaminérgica.

A cetamina, em suas diferentes formas de administração, mostrou resultados consistentes na promoção de alívio rápido e significativo dos sintomas depressivos, com destaque para a esketamina intranasal, já incorporada a protocolos clínicos em diversos países. Os estudos também evidenciam o potencial dos psicodélicos, como a psilocibina e a ayahuasca, em proporcionar não apenas melhora sintomática, mas também transformação emocional profunda, quando aplicados sob rigorosa supervisão clínica e psicoterapêutica.

Apesar dos avanços observados, não ignoramos os desafios que ainda se impõem. Muitos dos estudos analisados apresentam amostras reduzidas, limitações metodológicas e períodos de seguimento relativamente curtos. Além disso, o uso clínico de psicodélicos enfrenta entraves éticos, legais e culturais, sobretudo em países como o Brasil, onde a regulamentação ainda é incipiente. Reconhecer essas limitações não invalida as evidências emergentes, mas antes reforça a urgência de novos estudos longitudinais, multicêntricos e culturalmente contextualizados.

Do ponto de vista pessoal e científico, este trabalho nos permite afirmar que estamos diante de uma mudança de paradigma na abordagem da depressão resistente, uma mudança que vai além da farmacologia e que convida a psiquiatria contemporânea a dialogar com a neurociência, a psicologia profunda, a espiritualidade e as práticas integrativas. Mais do que apenas modular neurotransmissores, essas novas terapias parecem atuar sobre dimensões existenciais do sofrimento psíquico, abrindo caminhos para uma clínica mais humana, personalizada e eficaz.

É imperativo que a comunidade científica siga investindo na produção de



conhecimento robusto, ético e translacional, capaz de orientar políticas públicas de saúde mental e oferecer novas esperanças a pacientes que, até pouco tempo atrás, encontravam-se à margem das possibilidades terapêuticas. O futuro do tratamento da DRT pode estar não apenas em novos medicamentos, mas em novas formas de compreender e cuidar da mente humana.

REFERÊNCIAS

ANAND, A. et al. Ketamine versus electroconvulsive therapy for nonpsychotic treatment-resistant major depression. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 25, p. 2382–2392, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2302390. Disponível em: <https://www.nejm.org/>. Acesso em: 22 set. 2025.

BARDIN, L. *Análise de conteúdo*. São Paulo: Edições 70, 2016.

BERTON, O.; NESTLER, E. J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 7, n. 2, p. 137–151, 2006. DOI: 10.1038/nrn1846. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn1846>. Acesso em: 22 set. 2025.

CARHART-HARRIS, R. L. et al. REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 2018. DOI: 10.1124/pr.118.017160.

CASP – CRITICAL APPRAISAL SKILLS PROGRAMME. *CASP Qualitative Studies Checklist*. Oxford: CASP, 2024. Disponível em: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/qualitative-studies-checklist/>. Acesso em: 22 set. 2025.

COYLE, C. M.; LAWS, K. R. Psychedelic therapy for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 300, p. 8–24, 2022. DOI: 10.1016/j.jad.2021.12.057. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.057>. Acesso em: 22 set. 2025.

DALY, E. J. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, v. 75, n. 2, p. 139–148, 2018. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2666574>. Acesso em: 22 set. 2025.

DIAS, I. K. S. et al. Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 71, p. 247–252, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/KXyvRwryMfHTVMRDHBMD7zN/>. Acesso em: 22 set. 2025.



DUMAN, R. S.; AGHAJANIAN, G. K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*, 2012. DOI: 10.1126/science.1222939.

FEDGCHIN, M. et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression (TRANSFORM-1). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 22, n. 10, p. 616–630, 2019. DOI: 10.1093/ijnp/pyz039. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154109/>. Acesso em: 22 set. 2025.

GEORGE, M. S. et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2000. DOI: 10.1001/archpsyc.57.5.507.

GIL, A. C. *Métodos e técnicas de pesquisa social*. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

GOODWIN, G. M. et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *The New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 18, p. 1637–1648, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206443. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206443>. Acesso em: 22 set. 2025.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, v. 17, n. 1, p. 1–12, 1996. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4). Acesso em: 22 set. 2025.

KRYSTAL, J. H. et al. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 18, p. 613–628, 2019. DOI: 10.1038/s41573-019-0013-1.

MASCARENHAS, A. L.; NASCIMENTO, M. C.; PASSOS, M. P. S. Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 16, e16111637628, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/download/37628/31356/413913/>. Acesso em: 22 set. 2025.

MCINTYRE, R. S. et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *The American Journal of Psychiatry*, v. 178, n. 5, p. 383–399, 2021. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20081251. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2020.20081251>. Acesso em: 22 set. 2025.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto – Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/714/71411240017.pdf>. Acesso em: 22 set. 2025.



MINAYO, M. C. S. Análise qualitativa: teoria, passos e fidedignidade. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 17, n. 3, p. 621–626, 2012. DOI: 10.1590/S1413-81232012000300007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000300007>. Acesso em: 22 set. 2025.

MINAYO, M. C. S. *O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde*. São Paulo: Hucitec, 2010.

MURROUGH, J. W. et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, v. 170, n. 10, p. 1134–1142, 2013. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13030392. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2013.13030392>. Acesso em: 22 set. 2025.

OCHS-ROSS, R. et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 28, n. 2, p. 121–141, 2020. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.08.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734084/>. Acesso em: 22 set. 2025.

PALHANO-FONTES, F. et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, v. 49, n. 4, p. 655–663, 2019. DOI: 10.1017/S0033291718001356. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29903051/>. Acesso em: 22 set. 2025.

POPOVA, V. et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression (TRANSFORM-2). *The American Journal of Psychiatry*, v. 176, n. 6, p. 428–438, 2019. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>. Acesso em: 22 set. 2025.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D.; CONSORT GROUP. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, v. 340, c332, 2010. DOI: 10.1136/bmj.c332. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c332>. Acesso em: 22 set. 2025.

SERAFINI, G.; HOWLAND, R. H.; ROVEDI, F.; GIRARDI, P.; AMORE, M. The role of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review. *Current Neuropharmacology*, v. 12, n. 5, p. 444–461, 2014. DOI: 10.2174/1570159X12666140619204251. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25426012/>. Acesso em: 22 set. 2025.

SHIROMA, P. R. et al. A randomized, double-blind, active-placebo-controlled study of repeated ketamine infusions for treatment-resistant depression. *Translational Psychiatry*, v. 10, n. 1, p. 206, 2020. DOI: 10.1038/s41398-020-00902-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303862/>. Acesso em: 22 set. 2025.



SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010. DOI: 10.1590/S1679-45082010RW1134. Disponível em: <https://journal.einstein.br/pt-br/article/revisao-integrativa-o-que-e-e-como-fazer/>. Acesso em: 22 set. 2025.

TRIVIÑOS, A. N. S. *Introdução à pesquisa em ciências sociais: a pesquisa qualitativa em educação*. São Paulo: Atlas, 1987.

VASILIU, O. Esketamine for treatment-resistant depression: a review of reviews. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 25, n. 2, e11735, 2023. DOI: 10.3892/etm.2023.11735. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9922941/>. Acesso em: 22 set. 2025.

WAJS, E. et al. Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: long-term efficacy and safety (SUSTAIN-2). *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 81, n. 3, 19m12891, 2020. DOI: 10.4088/JCP.19m12891. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316080/>. Acesso em: 22 set. 2025.