

Eficácia da esketamina intranasal na depressão resistente: uma revisão de escopo

Efficacy of intranasal esketamine in resistant depression: a scoping review

Eficacia de la esketamina intranasal en la depresión resistente: una revisión de alcance

Giovana Medeiros Guerra¹, Lara de Freitas Barros Galvão², Maria Clara Cavalcanti de Siqueira³, Mirela Pinheiro Pinto do Rêgo⁴, Rodrigo Botelho Florentino⁵, Pedro Guilherme Gouveia de Oliveira⁶, Hugo Rafael de Souza e Silva⁷

1. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-6894-0379>

2. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-7143-9509>

3. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-9524-348X>

4. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-2768-9073>

5. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-7656-4403>

6. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-0575-6593>

7. Enfermeiro, Doutorado em Psiquiatria e Psicologia Médica (EPM/UNIFESP), Professor Universitário da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7958-2474>

Resumo

Introdução. A depressão resistente ao tratamento (TRD) é configurada como o quadro depressivo que não atinge remissão mesmo com o uso de dois antidepressivos de classes diferentes. Nesse contexto, a esketamina intranasal surge como uma possível alternativa para amenizar esse quadro. **Objetivo.** Analisar a eficácia da esketamina intranasal no manejo da TRD. **Método.** A pergunta de pesquisa foi elaborada a partir da metodologia População/Conceito/Contexto (PCC) e foram analisadas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados encontrados nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, *Clinical Trials*, Embase, PubMed, Scielo e Scopus. **Resultados.** Foram encontrados 276 artigos, dos quais 12 foram incluídos de acordo com critérios definidos. A esketamina intranasal demonstrou maior eficácia quando aplicada em doses fixas de 56mg e 84mg, especialmente no período de 24h após a administração, enquanto doses flexíveis ou dose fixa de 28mg demonstraram insignificância estatística e inferioridade clínica. Além disso, evidenciou-se estabilização clínica, prevenção de recaídas e rápida redução dos pensamentos suicidas. Todavia, há lacunas na literatura no que tange à análise da eficácia do medicamento a longo prazo, a descontinuação do tratamento e o risco de abuso. **Conclusão.** A esketamina intranasal demonstrou uma rápida eficácia clínica durante as primeiras horas de administração, principalmente com o uso das doses de 56mg e 84mg. Contudo, destaca-se a necessidade da realização de mais estudos para avaliar a eficácia do composto a longo prazo e com amostras maiores, a fim de analisar melhor as possíveis novas rotas terapêuticas.

Unitermos. Transtorno Depressivo Resistente a Tratamento; Esketamina Intranasal; Eficácia; Tratamento Farmacológico

Abstract

Introduction. Treatment-resistant depression (TRD) is defined as a depressive condition that does not achieve remission despite the use of two antidepressants from different classes. In this context, intranasal esketamine emerges as a potential alternative to alleviate this condition. **Objective.** To analyze the efficacy of intranasal esketamine in the management of TRD. **Method.** The research question was developed using the Population/Concept/Context (PCC) methodology, and systematic reviews and randomized clinical trials found in the Biblioteca Virtual em Saúde, Clinical Trials, Embase, PubMed, Scielo, and Scopus databases were analyzed. **Results.** A total of 276 articles were identified, of which 12 were included based on defined criteria. Intranasal esketamine showed greater efficacy when administered in fixed doses of 56 mg and 84 mg, particularly within 24 hours after administration, while flexible doses or fixed dose of 28 mg demonstrated statistical insignificance and clinical inferiority. Furthermore, clinical stabilization, relapse prevention, and a rapid reduction in suicidal thoughts were observed. However, gaps remain in the literature regarding the long-term efficacy of the medication, treatment discontinuation, and the risk of abuse. **Conclusion.** Intranasal esketamine demonstrated rapid clinical efficacy within the first hours of administration, particularly with the use of doses of 56 mg and 84 mg. Nevertheless, further studies are needed to evaluate the long-term efficacy of the compound and with larger samples, in order to better assess potential new therapeutic pathways. **Keywords.** Treatment-Resistant Depression Disorder; Intranasal Esketamine; Efficacy; Drug Therapy

Resumen

Introducción. La depresión resistente al tratamiento (TRD) se define como un cuadro depresivo que no alcanza la remisión a pesar del uso de dos antidepresivos de clases diferentes. En este contexto, la esketamina intranasal surge como una posible alternativa para aliviar esta condición. **Objetivo.** Analizar la eficacia de la esketamina intranasal en el manejo de la TRD. **Método.** La pregunta de investigación fue elaborada a partir de la metodología Población/Concepto/Contexto (PCC) y se analizaron revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados encontrados en las bases de datos Biblioteca Virtual em Saúde, Clinical Trials, Embase, PubMed, Scielo y Scopus. **Resultados.** Se identificaron 276 artículos, de los cuales 12 fueron incluidos de acuerdo con criterios predefinidos. La esketamina intranasal mostró mayor eficacia cuando se administró en dosis fijas de 56 mg y 84 mg, especialmente en el período de 24 horas después de la administración, mientras que las dosis flexibles o la dosis fija de 28 mg demostraron insignificancia estadística e inferioridad clínica. Además, se evidenció estabilización clínica, prevención de recaídas y rápida reducción de los pensamientos suicidas. No obstante, existen lagunas en la literatura en cuanto al análisis de la eficacia del medicamento a largo plazo, la interrupción del tratamiento y el riesgo de abuso. **Conclusión.** La esketamina intranasal mostró una rápida eficacia clínica durante las primeras horas de administración, especialmente con el uso de dosis de 56 mg y 84 mg. Sin embargo, se destaca la necesidad de realizar más estudios para evaluar la eficacia del compuesto a largo plazo y con muestras más amplias, con el fin de analizar mejor las posibles nuevas rutas terapéuticas. **Palabras clave.** Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento; Esketamina Intranasal; Eficacia; Terapia Farmacológica

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCM/UPE), Recife-PE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 17/12/2024

Aceito em: 08/08/2025

Endereço de correspondência: Hugo RS Silva. Rua Antônio de Castro 133, Apto 302. Recife-PE, Brasil. CEP 52070-080. E-mail: hugo.silva@upe.br

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) trata-se de uma condição psiquiátrica que provoca tristeza persistente e

perda de interesse nas atividades diárias, afetando diretamente o bem-estar emocional dos indivíduos¹. Suas manifestações clínicas são diversas, englobando desde anedonia e retração social até distúrbios de sono, apetite e déficits de memória, associadas a diferentes alterações neurobiológicas e sintomas². Essa heterogeneidade dos casos, somada ao grande impacto na qualidade de vida e ao fato de, atualmente, acometer cerca de 3,8% da população global, torna o transtorno um desafio crescente para os sistemas de saúde, o que incentiva a busca por tratamentos mais eficazes³.

Apesar dos avanços nas terapias farmacológicas, mais de 30% dos pacientes não alcançam – ou alcançam parcialmente – a remissão dos sintomas mesmo após serem submetidos à terapia medicamentosa com dois antidepressivos de classes distintas, o que configura o transtorno depressivo resistente (TRD, da sigla em inglês *treatment resistant depression*)⁴ e reforça não só a necessidade de melhor compreender a fisiopatologia dessa doença, como também de que sejam desenvolvidos novos tratamentos.

Sob esse viés, vale destacar que a etiologia da depressão ainda carece de completa elucidação, contudo, já se sabe que fatores psicossociais e epigenéticos estão envolvidos no desenvolvimento da patologia⁵. Alterações biológicas como disfunções no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, redução da plasticidade neuronal, aumento de citocinas inflamatórias e desregulações nos sistemas

serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico e glutamatérgico são comuns de serem evidenciadas em pacientes com depressão⁵. Embora a teoria do desbalanceamento da serotonina tenha nortado o desenvolvimento de inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), novas evidências sugerem que essa abordagem pode ser insuficiente, indicando a necessidade de repensar as estratégias terapêuticas atuais⁶.

Nesse contexto, a esketamina surge como uma alternativa promissora. Esse S-enantiômero da ketamina racêmica possui afinidade significativamente maior – de três a quatro vezes – pelo receptor NMDA (N-metil-D-Ácido Aspártico) em relação ao R-enantiômero, a arquetamina, agindo como um antagonista não seletivo e não competitivo. Sua ação promove a liberação de glutamato, ativando o receptor GLUR2 (Receptor de glutamato 2) e intensificando a sinalização neurotrófica, com impacto direto nas funções cerebrais relacionadas ao humor e às emoções. A esketamina, frequentemente administrada em conjunto com antidepressivos orais, vem sendo testada para o tratamento do TRD⁶.

Aplicada por via intranasal, a esketamina apresenta rápida absorção e biodisponibilidade de aproximadamente 50%, com efeitos observáveis entre duas e 24 horas após a administração⁶. Entretanto, apesar de aparentar ser bem tolerada em tratamentos de curto prazo, ainda são necessários estudos para comprovar sua eficácia e segurança em longo prazo⁷.

Diante do impacto do TDM como problema de saúde pública global e da alta prevalência de casos resistentes (TRD), este artigo busca mapear e sintetizar evidências sobre a esketamina intranasal, identificando lacunas no conhecimento científico até então produzido e explorando o potencial desse medicamento como tratamento para o transtorno depressivo resistente.

MÉTODO

O presente artigo trata-se de uma revisão de escopo, isto é, um tipo de estudo que objetiva o mapeamento da literatura num determinado campo de interesse, tornando possível a compreensão dos conceitos, da dimensão, do alcance e da natureza do tema⁸. Nesse viés, é possível condensar, publicar os dados e apontar as lacunas no conhecimento das pesquisas existentes⁹.

Para a seleção sistematizada dos artigos, seguiu-se as diretrizes propostas pelo PRISMA *Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR), uma estratégia metodológica com 22 itens que postulam um norte para a elaboração de revisões de escopo¹⁰. De forma inicial, definiu-se a pergunta de pesquisa a partir da estratégia PCC, um mnemônico para *Population/Concept/Context*. Dessa forma, foram delimitados a População - Pacientes com Depressão resistente, o Conceito - Tratamento com Esketamina Intranasal e o Contexto - Eficácia do tratamento. Sob esse prisma, foi definida a pergunta de pesquisa: "A Esketamina

intranasal é eficaz no tratamento de pacientes com Depressão Resistente?".

Bases de Dados e Estratégia de Busca

As bases de dados pesquisadas incluíram a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), o *Clinical Trials*, a Embase, o PubMed, o Scielo e a Scopus, em virtude de sua amplitude e referência nos campos da saúde e da farmacologia. Os termos de busca específicos foram estabelecidos a partir da plataforma *Medical subject heading* (MeSH) e, de maneira conjunta com operadores booleanos, compuseram a estratégia de busca de forma a tornar a pesquisa mais sensível. A estratégia de busca utilizada para resgatar os artigos foi a mesma para todas as bases de dados, com exceção da Embase, e seus descritores estão detalhados na Tabela 1, em correspondência com o mnemônico PCC. Vale destacar que o operador "AND", apesar de ausente na tabela, foi adequadamente inserido na estratégia de busca de modo a encontrar artigos que respondessem à pergunta de pesquisa previamente estabelecida.

Para compor a estratégia de busca da Embase, haja vista que o sistema de busca da plataforma diverge dos demais, foi utilizada a ferramenta *query translator*, disponível na própria base de dados, para adequar a referida estratégia ao aparelho de busca da plataforma. Os mesmos descritores foram utilizados, de forma a garantir que o conteúdo resgatado respondesse à pergunta de pesquisa que rege este estudo.

Tabela 1. Estratégia de busca utilizada nas bases de dados para resgatar os artigos.

POPULAÇÃO	((((((((((((((Depressive Disorders, Treatment-Resistant) OR (Depressive Disorder, Treatment Resistant)) OR (Disorders, Treatment-Resistant Depressive)) OR (Disorder, Treatment-Resistant Depressive)) OR (Treatment-Resistant Depressive Disorder)) OR (Treatment-Resistant Depressive Disorders)) OR (Treatment Resistant Depression)) OR (Depressions, Treatment Resistant)) OR (Depression, Treatment Resistant)) OR (Resistant Depressions, Treatment)) OR (Resistant Depression, Treatment)) OR (Treatment Resistant Depressions)) OR (Refractory Depression)) OR (Depression, Refractory)) OR (Depressions, Refractory)) OR (Refractory Depressions)) OR (Therapy-Resistant Depression)) OR (Depressions, Therapy-Resistant)) OR (Depression, Therapy-Resistant)) OR (Therapy Resistant Depression)) OR (Therapy-Resistant Depressions)))
CONCEITO	((((((((Esketamine) OR (S-Ketamine)) OR (L-Ketamine)) OR (Kataved)) OR (Spravato))) ((((((((((((Administration, Intranasal) OR (Administration, Intranasal Drug)) OR (Administrations, Intranasal Drug)) OR (Drug Administrations, Intranasal)) OR (Intranasal Drug Administrations)) OR (Administration, Nasal)) OR (Administrations, Nasal)) OR (Nasal Administration)) OR (Nasal Administrations)) OR (Drug Administration, Intranasal)) OR (Intranasal Administration)) OR (Administrations, Intranasal)) OR (Intranasal Administrations)) OR (Intranasal Drug Administration))))
CONTEXTO	((((((((((Treatment outcome) OR (Outcome, Treatment)) OR (Treatment Efficacy)) OR (Efficacy, Treatment)) OR (Clinical Efficacy)) OR (Efficacy, Clinical)) OR (Clinical Effectiveness)) OR (Effectiveness, Clinical)) OR (Treatment Effectiveness)) OR (Effectiveness, Treatment)))

Estratégia de busca aplicada nas bases de dados para identificação de estudos sobre depressão resistente ao tratamento, uso de esketamina e desfechos terapêuticos. Os descritores foram organizados segundo os componentes População, Conceito e Contexto.

Critérios de seleção

A fim de compor essa revisão, foram selecionadas apenas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. Isso porque tais estudos contribuem imensamente para a geração de conhecimentos que informam práticas clínicas e políticas de saúde, possibilitando maior robustez metodológica e confiabilidade¹¹. As revisões sistemáticas são reconhecidas por oferecerem evidências de alta qualidade, devido aos métodos rigorosos utilizados e à ampla aplicação dos resultados dos estudos. Os ensaios clínicos randomizados, por outro lado, avaliam a eficácia de intervenções farmacológicas por meio da comparação com placebo ou com o padrão de tratamento existente. Portanto, com essa abordagem, dada a sua relevância para etapas

fundamentais da prática médica baseada em evidências, é possível incluir buscas eficientes na literatura e priorizar os estudos de maior qualidade para a avaliação crítica, a fim de abordar o tema com solidez¹¹.

Além disso, outros critérios de inclusão utilizados foram: (a) artigos publicados entre janeiro de 2019 e outubro de 2024, (b) artigos disponibilizados de maneira gratuita ou de acesso permitido com login institucional da Universidade dos autores, (c) artigos disponíveis em português ou inglês, (d) artigos que respondem à pergunta norteadora da pesquisa.

Com o intuito de deixar a pesquisa ainda mais produtiva, foram excluídos todos os artigos que embora abordassem o medicamento, não incluíssem a população de estudo definida e/ ou não tivessem como propósito avaliar a eficácia do tratamento. Outrossim, foram descartados artigos que não atendiam aos critérios de inclusão, duplicatas nas bases de dados, artigos que não respondiam à pergunta de pesquisa, assim como estudos incompletos ou em fase de projeto.

Fase de Busca nas Bases de Dados e Filtragem.

À priori, dois revisores independentes procederam o resgate das revisões sistemáticas e dos ensaios clínicos randomizados nas referidas bases de dados a partir da estratégia de busca supracitada. Posteriormente, tais estudos foram importados para a plataforma Rayyan - *Intelligent Systematic Review*, ferramenta que favorece a

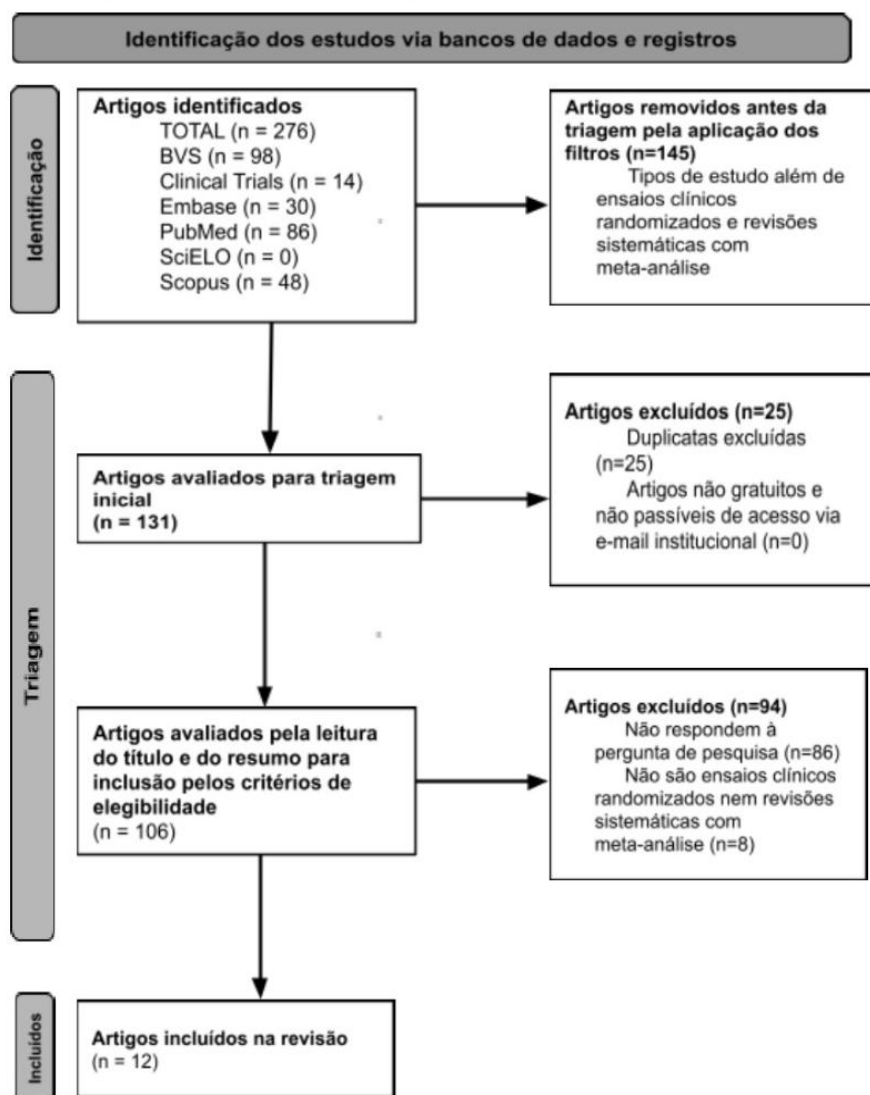
filtragem imparcial dos artigos, garantindo a blindagem entre os revisores.

Em seguida, uma triagem inicial foi feita por três revisores independentes que realizaram a leitura do título e resumo dos artigos selecionados, identificando aqueles que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Por fim, as discordâncias foram solucionadas por meio de um quarto revisor que não participou do processo de filtragem inicial. Dessa forma, foi possível assegurar a imparcialidade na escolha da literatura, visto que, a triagem foi feita sob discrição entre os participantes dessa etapa. Nesse viés, o processo de seleção dos artigos incluídos no presente artigo foi esquematizado na Figura 1.

Fase de Extração

Nessa fase, três revisores independentes utilizaram a plataforma *Google Docs* por meio do qual procederam a criação de um arquivo em formato de tabela, a fim de extrair os principais dados dos artigos, incluindo o título do estudo, o ano e o país de publicação, a autoria, o espaço amostral, o tipo de estudo, os objetivos, a metodologia e os desfechos. Tais informações extraídas dos referidos estudos foram compiladas na Tabela 2.

Figura 1. Fluxograma PRISMA que esquematiza a triagem dos artigos.



Fluxograma PRISMA ilustrando o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão, com detalhamento das exclusões em cada etapa

RESULTADOS

Com a aplicação da estratégia de busca na base de dados, foram resgatados, inicialmente, 276 artigos (98 da BVS, 14 do *Clinical Trials*, 30 da Embase, 86 do Pubmed, 0 do Scielo, 48 do Scopus). Desses, 131 correspondiam aos tipos de estudos para este artigo visados e atendiam aos critérios de temporalidade e idioma e seguiram para triagem

no Rayyan. Por fim, após a leitura integral dos artigos, apenas 12 estudos¹²⁻²³ seguiram os critérios de seleção, tornando-se aptos para compor a revisão.

Tabela 2. Tabela de extração e características dos artigos.

Autoria, Ano e Origem	Tipo de Estudo e Amostra	Objetivo	Método	Desfecho
Capuzzi <i>et al.</i> 2021 ¹² Suíça	Revisão Sistemática (n=1024)	Resumir os dados disponíveis acerca da eficácia a longo prazo da esketamina no tratamento da depressão resistente.	Foram selecionados artigos com resumos relacionados e texto completo em inglês datando até 31 de março de 2021. A primeira seleção foi realizada utilizando a pertinência do título e a informação no abstract, a segunda foi realizada depois de leitura cuidadosa da metodologia no texto completo. A avaliação global foi realizada conforme os critérios de Sterne <i>et al.</i> Dois autores classificaram a robustez dos dados clínicos de forma independente, seguindo os níveis de evidência do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, com divergências resolvidas após revisão conjunta e discussão.	Conclusões mistas. Foi apontada eficácia a longo prazo, com benefícios na prevenção de recaídas em pacientes com depressão resistente, enquanto efeitos antidepressivos e anti-suicidas após a descontinuação são inconsistentes. São necessários estudos maiores para esclarecer o potencial de abuso e as diretrizes de interrupção.
De Berardis <i>et al.</i> 2019 ¹³ Emirados Árabes Unidos	Revisão Sistemática (n=5796)	Investigar achados clínicos recentes sobre o papel da esketamina e do sistema glutamatérgico no tratamento de depressão suicida no transtorno depressivo maior e na depressão resistente ao tratamento.	Revisão sistemática de estudos que avaliavam a eficácia de esketamina intranasal no transtorno depressivo maior e/ou na depressão resistente ao tratamento, principalmente em indivíduos com ideações ou comportamentos suicidas.	Os estudos de duas fases que avaliaram a eficácia da esketamina intranasal atestaram uma eficácia rápida e persistente da esketamina intranasal nos pacientes com depressão resistente ao tratamento e transtorno depressivo maior com risco iminente de suicídio.
Daly <i>et al.</i> 2018 ¹⁴ Estados Unidos	Ensaio Clínico Randomizado (n=705)	Avaliar a eficácia da esketamina intranasal a longo prazo, continuando o tratamento de esketamina intranasal + antidepressivo após o paciente com TRD atingir um estágio de remissão.	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo em pacientes com TRD que não faziam uso de esketamina IN e passaram por um período de tratamento até atingirem remissão ou resposta. A fase posterior do estudo incluiu pacientes em uso de esketamina intranasal. Após a semana 16, avaliou-se a manutenção da esketamina IN para determinação de eficácia a longo prazo. O MADRS foi critério de admissão de participantes no estudo e sua mudança avaliou a eficácia do tratamento.	Os pacientes que continuaram o tratamento com esketamina intranasal + antidepressivo, após já terem atingido remissão ou uma resposta estável ao tratamento, apresentaram um atraso significativo na recaída quando comparado com o grupo placebo após 16 semanas de tratamento
Daly <i>et al.</i> 2019 ¹⁵ Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado (n=108)	Avaliar a eficácia e a resposta a dose de esketamina intranasal na melhora dos sintomas depressivos em participantes com TRD.	Estudo duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo, em que o grupo de intervenção A recebeu 3 esquemas de dose de esketamina e o grupo B dois esquemas de dose, duas vezes em um período de quatro semanas. O desfecho primário foi medido através da evolução do escore MADRS.	O tratamento com esketamina intranasal melhorou significativamente o MADRS escore dos participantes, trazendo melhora nos sintomas depressivos em pacientes com TRD. Em geral, todas as doses avaliadas no estudo aparentam ser seguras e não houve nenhuma preocupação de segurança nova ou inesperada.
Ochs-Ross <i>et al.</i> 2019 ¹⁶ Suíça e Nova Zelândia	Ensaio clínico randomizado (n=139)	Avaliar a eficácia e a segurança de trocar o tratamento de pacientes idosos com TRD de um antidepressivo oral a qual não houve responsividade do paciente para o tratamento com esketamina intranasal associada a um novo antidepressivo oral	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, em que participantes com 65 anos ou mais que possuem TRD foram selecionados para avaliar a eficácia, tolerância e segurança de doses flexíveis de esketamina associadas com um recém-iniciado antidepressivo oral. O desfecho primário foi analisado através da avaliação da mudança do MADRS escore dos participantes utilizando MMRM (Modelos Mistos para Medidas Repetidas) e ANCOVA (análise de covariância).	Resultados do desfecho primário demonstraram que o tratamento com esketamina intranasal associada a um recém-iniciado antidepressivo não possui superioridade significativa em relação ao placebo, de acordo com a análise do MMRM. Todavia, a evolução do MADRS dos participantes evidencia uma importância clínica significativa da intervenção, que também possuiu uma melhor melhora numérica na remissão dos sintomas depressivos e na responsividade do tratamento.

Tabela 2 (cont.). Tabela de extração e características dos artigos.

Autoria, Ano e Origem	Tipo de Estudo e Amostra	Objetivo	Método	Desfecho
Fedgchin <i>et al.</i> 2019 ¹⁷ Reino Unido	Ensaio clínico randomizado (n=346)	Avaliar a eficácia e a segurança da dose fixa de esketamina intranasal associada com um recém-iniciado antidepressivo no tratamento de TRD.	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, em que adultos com depressão moderada ou severa e que não tiveram responsividade a 2 ou mais antidepressivos foram selecionados randomicamente a um esquema de uso de um tratamento de spray nasal (com placebo ou esketamina) duas vezes por semana associado com um antidepressivo administrado diariamente, durante um período de 4 semanas.	O desfecho primário indicou que não houve significância estatística na evolução dos sintomas, comparado ao placebo. Entretanto, o efeito no tratamento, baseado na evolução do escore MADRS, excedeu valores considerados clinicamente significantes.
Dold <i>et al.</i> 2020 ¹⁸ Reino Unido	Revisão sistemática com meta-análise (n=9004)	Estimar e comparar a eficácia entre a adição de esketamina intranasal e a adição de antipsicóticos de segunda ordem à um tratamento já existente de TRD.	Revisão de ensaios clínicos randomizados, comparando a eficácia entre a administração de esketamina intranasal e antipsicóticos de segunda geração no tratamento de transtorno depressivo não psicótico e não responsivo ao tratamento. O desfecho foi analisado através da mudança do MADRS escore dos participantes.	Apesar das diferenças metodológicas entre os estudos impossibilitarem uma relação comparativa direta entre os medicamentos, o estudo concluiu que o tamanho de efeito da esketamina em spray nasal nos estudos analisados é indicativo de alta eficiência.
Wong <i>et al.</i> 2024 ¹⁹ Holanda	Revisão sistemática (n=1065)	Avaliar a eficácia clínica da esketamina intranasal, em forma de dose fixa e dose flexível, no tratamento de TRD. Para analisar essa eficácia, na revisão, também foi avaliado o uso da psilocibina em pacientes com TRD.	Revisão de ensaios clínicos randomizados, comparando a eficácia clínica, no tratamento da TRD, da psilocibina oral e da esketamina intranasal acompanhada de um antidepressivo oral. Os desfechos primários dos ensaios analisados foram avaliados através da mudança do MADRS escore dos pacientes durante os estudos.	A dose fixa de esketamina, combinada com antidepressivos, teve um efeito significativo 28 dias após a primeira administração. Já a dose flexível combinada com antidepressivos não teve significância clínica reportada em nenhum dos estudos avaliados. Os efeitos adversos reportados não são considerados graves e não resultaram na interrupção do tratamento.
Seshadri <i>et al.</i> 2024 ²⁰ Holanda	Revisão sistemática com meta-análise (n=1538)	Avaliar a eficácia e a segurança da administração de ketamina e de esketamina, em variadas dosagens, no tratamento da depressão	Foram incluídos ensaios clínicos randomizados com comparação de doses em grupos paralelos de ketamina e esketamina para depressão resistente. Realizou-se busca nas principais bases de dados e as diferenças médias padronizadas foram calculadas utilizando Hedges'g para meta-análise de efeitos aleatórios. Os desfechos da eficácia foram as mudanças nos sintomas de depressão com ketamina intravenosa e esketamina intranasal.	A ketamina intravenosa pode ser eficaz a partir de 0,2mg/kg, com melhor resposta em 0,5mg/kg, sem benefícios adicionais observados em 1mg/kg. Já na esketamina intranasal, observou-se maior eficácia em doses superiores a 28 mg, com melhor resposta encontrada entre 56 e 84mg.
Wang <i>et al.</i> 2021 ²¹ Coreia	Revisão sistemática com meta-análise (n=1488)	Analisar a eficácia do uso de esketamina intranasal no tratamento de transtorno depressivo maior, depressão resistente ao tratamento e depressão com ideações suicidas.	Meta-análise de 8 ensaios clínicos randomizados (7 publicados e 1 não publicado) comparando o tratamento de esketamina intranasal com o de antidepressivos padrões para tratamento de transtorno depressivo. Os desfechos primários dos ensaios analisados foram avaliados com mudança no MADRS escore dos participantes. A avaliação secundária foi analisada com a taxa de remissão e resolução da suicidalidade	O estudo apontou que o tratamento com esketamina intranasal apresenta eficácia clínica considerável. Houve uma rápida melhora em pacientes com TRD. Houve melhora na pontuação do MADRS do grupo sendo tratado com esketamina intranasal em relação ao grupo placebo (a diferença de pontuação entre os dois grupos foi maior nos primeiros dias de tratamento)
Popova <i>et al.</i> 2019 ²² Holanda e Nova Zelândia	Ensaio clínico randomizado (n=227)	Avaliar a eficácia e segurança em substituir o tratamento de pacientes com TRD com um antidepressivo anterior o qual não obteve responsividade por esketamina intranasal associada com um novo antidepressivo oral.	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, em que o grupo de intervenção recebeu um esquema de dose de esketamina, que poderia ser mudado de acordo com o critério do investigador, associada a um antidepressivo oral duas vezes por semana num período de 4 semanas. Após isso, os pacientes passaram por uma fase de acompanhamento de 24 semanas e o desfecho primário foi avaliado através da mudança do MADRS escore dos participantes	Os resultados dos desfechos primários e secundários mostraram que o tratamento com esketamina intranasal associada a um novo antidepressivo oral possui um resultado clínico e estatístico de benefício significativo em sintomas depressivos, se comparado ao placebo associado com o novo antidepressivo, baseado na mudança significativa do MADRS escore do grupo de intervenção após o tratamento.
Chen <i>et al.</i> 2019 ²³ Reino Unido	Ensaio clínico randomizado (n=252)	Avaliar a eficácia do tratamento de TRD em adultos com doses flexíveis de esketamina intranasal associada com um antidepressivo oral.	Estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo em participantes que não tiveram resposta ao tratamento com antidepressivos orais. O desfecho primário foi avaliado através da mudança do escore total do MADRS após 28 dias de tratamento.	Na análise dos desfechos primários, isto é, da evolução do MADRS escore, e secundários foi concluído que os três grupos que receberam doses distintas de esketamina intranasal possuíram uma melhora estatisticamente significativa do seu quadro de TRD, se comparados ao grupo em que foi administrado o placebo.

Os artigos selecionados buscam, a partir de diferentes metodologias, investigar a eficácia da aplicação intranasal de esketamina na remissão sintomática de pacientes com transtorno depressivo resistente. Sob esse viés, cabe inteirar que todos os ensaios clínicos randomizados fizeram o uso, em ao menos um dos grupos de tratamento, de doses intranasais do enantiômero levógiro da ketamina em associação ao uso de um antidepressivo oral o qual o paciente ainda não fizera uso, enquanto ao grupo controle era administrado um placebo em apresentação de spray nasal associado, também, a um antidepressivo oral o qual o paciente ainda não fizera uso.

Os resultados de um dos ensaios randomizados¹⁴, que objetivou avaliar a eficácia de diferentes regimes de esketamina intranasal em doses fixas na melhora dos sintomas de TRD, apontou que, de forma geral, todas as doses avaliadas (14, 28, 56 e 84mg) pareceram ser seguras e bem toleradas em adultos com TRD, com base na evolução da Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg - *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS).

Esse escore, frequentemente utilizado em estudos acerca da depressão, é uma escala avaliada por clínicos, projetada para medir a gravidade da depressão e detectar mudanças decorrentes do tratamento com antidepressivos. A escala consiste em 10 itens (tristeza aparente, tristeza relatada, tensão interna, sono, apetite, concentração, lassidão, incapacidade de sentir (nível de interesse), pensamentos pessimistas e pensamentos suicidas), cada um

pontuado de 0 (item ausente ou normal) a 6 (presença severa ou contínua dos sintomas), somando um intervalo total de pontuação possível de 0 a 60. É válido destacar que pontuações mais altas representam uma condição mais grave e mudanças negativas na pontuação indicam melhora²⁴.

Segundo Daly 2018¹⁴, a análise da mudança percentual dos sintomas, medidos pela Escala de Estados Dissociativos Administrada pelo Clínico - *Clinician-Administered Dissociative States Scale* (CADSS), sugeriu a melhora da sintomatologia em até 2 horas após a administração. A referida melhora mostrou-se dose-dependente e progressiva com a administração repetida das doses, sendo o esquema de 28mg o que exibiu menor duração dos efeitos terapêuticos da esketamina. Ademais, não foram observadas novas ou inesperadas preocupações com a segurança durante a administração de esketamina intranasal.

De maneira complementar, uma revisão sistemática²⁰ demonstrou que a esketamina intranasal é mais eficaz quando administrada em doses entre 56 e 84mg, com a dosagem de 28mg sendo aparentemente ineficaz, conclusão essa obtida pela similaridade dos resultados encontrados no grupo tratamento e no grupo controle. Além disso, foi constatado que o período de maior eficácia da droga se dá nas primeiras 24 horas após a aplicação.

Uma das revisões sistemáticas¹⁹ sintetizou os resultados de cinco estudos, dos quais quatro analisaram a eficácia da esketamina intranasal e um da psilocibina no

tratamento de pacientes com TRD. O estudo demonstrou que, após 28 dias da primeira administração de doses fixas de 56mg e 84mg da esketamina em conjunto com antidepressivos, houve um efeito significativo na melhora clínica dos pacientes, avaliada pelo desfecho primário, enquanto que a administração de doses flexíveis combinada com antidepressivos não demonstrou relevância estatística, tampouco significância clínica.

Outra revisão, Dold 2020¹⁶, analisou 25 estudos a fim de concluir qual medicamento seria mais eficaz de se associar com os antidepressivos orais no tratamento de pacientes com TRD: a esketamina intranasal ou antipsicóticos de segunda geração. A análise dos resultados demonstrou não só que a evolução do escore MADRS sugeriu que o tratamento de TRD com a esketamina em doses fixas é clínica e estatisticamente significativo na remissão dos sintomas, mas também que o tamanho do efeito do tratamento de TRD com esketamina associada a um antidepressivo foi quase o dobro do registrado no tratamento com antidepressivos de segunda geração. O estudo, contudo, limita-se a analisar a eficácia, deixando de abordar os aspectos de segurança.

Outra revisão sistemática conduzida verificou a evolução do MADRS não só após os 28 dias de tratamento, mas também após 2-4 horas, 24 horas e 7 dias após a primeira aplicação²¹. A taxa de remissão dos sintomas foi maior no grupo em uso de esketamina em spray nasal em relação ao grupo placebo após 28 dias de tratamento, apesar

da significância estatística não ter sido alcançada nesse período. Além disso, vale pontuar que, dentre os períodos analisados, foi constatada uma maior remissão dos sintomas e resposta ao tratamento após 2-4 horas de uso e a superioridade da eficácia em relação ao grupo placebo durou até a 4ª semana do início do tratamento.

Outrossim, outra revisão sistemática objetivou reunir os achados clínicos recentes sobre o papel da esketamina e do sistema glutamatérgico no tratamento da depressão suicida no TDM e na TRD¹³. Sob esse prisma, os resultados compilados dos estudos de fase II, indicaram que a esketamina intranasal promove uma atividade antidepressiva rápida e persistente em pacientes monitorados, em especial naqueles com risco aumentado de suicídio. Entretanto, houve algumas discrepâncias nos dados que surgiram nos estudos da fase III, razão pela qual os autores destacam a necessidade de que sejam conduzidos novos estudos acerca da esketamina intranasal.

Sob o mesmo prisma, um ensaio clínico²³ que randomizou 252 pacientes com TRD foi conduzido para avaliar a eficácia de regimes de dose flexível de esketamina intranasal. A análise do desfecho primário, entretanto, demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratamento e controle. Por outro lado, apesar de não poder ser utilizado como critério formal de avaliação, o desfecho secundário apontou uma rápida diminuição nos sintomas depressivos com o uso de esketamina intranasal nas primeiras 24 horas após

administração. Outrossim, o estudo explicita que a falta de significância estatística pode ter sido influenciada pelo uso de avaliadores remotos em pacientes chineses, que compunham a maioria da amostra.

De forma semelhante, outro ensaio clínico¹⁷ que avaliou o mesmo desfecho primário, randomizou 346 pacientes com TRD e não apresentou resultados estatisticamente significativos em prol da esketamina intranasal. A análise dos desfechos secundários não pôde ser feita formalmente e nem utilizada para fins regulatórios. Ademais, os autores reiteraram que há limitações na generalização dos achados deste ensaio, haja vista que pacientes com comorbidades psiquiátricas significantes e/ou abuso de substâncias moderado/severo foram excluídos da amostragem.

Em sinonímia, os resultados de outro ensaio clínico¹⁶, que avaliou a eficácia da substância especificamente em pacientes idosos (com 65 anos ou mais), demonstraram que, apesar de haver melhora nos sintomas depressivos, em especial nos pacientes idosos de idade menos avançada (65-74 anos) e cujos sintomas depressivos iniciaram-se mais precocemente (antes dos 55 anos), a esketamina não alcançou superioridade estatística em relação ao placebo no tangente ao desfecho primário. Além disso, o estudo discute potenciais razões para a baixa significância estatística encontrada, destacando, principalmente, o espaço amostral, a dose inicial utilizada e o tempo de tratamento do estudo.

Em contrapartida, quando analisado o desfecho primário de outro ensaio clínico randomizado²², que

randomizou 227 pacientes com TRD, é encontrada uma melhora clínica e significativa no escore MADRS no 28º dia de tratamento nos pacientes que utilizaram esketamina combinada com antidepressivos, em comparação ao grupo placebo. O desfecho secundário, no entanto, foi estatisticamente semelhante entre os grupos de esketamina e placebo, apresentando um número de pacientes que mantiveram uma redução de 50% ou mais no escore MADRS menor do que o esperado pelos autores, o que reforça a eficácia da esketamina intranasal a curto prazo, mas a põe em questão a longo prazo.

De forma análoga, os resultados de outro ensaio¹⁵, o qual avaliou a eficácia da substância de forma conjunta com antidepressivo oral na manutenção dos efeitos terapêuticos, apontaram que a continuação do spray nasal de esketamina, juntamente com o tratamento com antidepressivo oral, resultou em uma superioridade clinicamente significativa no atraso da recaída, em comparação com o antidepressivo mais placebo. Isso se deu porque um número substancialmente maior de pacientes no grupo placebo experimentou recaídas em comparação com aqueles que continuaram o uso da esketamina durante o período de manutenção.

Por fim, uma das revisões sistemáticas¹² compilou as evidências disponíveis em sete estudos primários sobre a eficácia a longo prazo da esketamina em spray nasal. Sob esse prisma, os resultados da revisão indicam que a continuidade do uso da substância após a fase de indução –

4 semanas – pode ser benéfica para a estabilização clínica, a prevenção de recaídas em pacientes com o referido transtorno e a redução dos pensamentos suicidas, com a administração semanal ou quinzenal da droga estando associada a uma melhora clinicamente significativa no tangente aos sintomas depressivos. Por outro lado, a eficácia do tratamento após a descontinuação da esketamina depois da fase de indução revelou-se inconsistente, com alguns estudos incluídos apontando benefícios residuais após a cessação do tratamento, enquanto outros demonstraram resultados semelhantes entre o grupo tratamento e o grupo controle, isto é, sem benefício clínico significativo, em especial em pacientes com elevado risco de suicídio.

Síntese dos resultados

Os 12 artigos incluídos na presente revisão abordaram a eficácia da esketamina intranasal no manejo de sintomas em pacientes com TRD. Com relação às revisões sistemáticas, três contaram com um processo de meta-análise dos dados^{18,20,21}, dos quais um avaliou diretamente a eficácia da esketamina intranasal nos pacientes com TRD²¹, enquanto dois levantaram dados não somente quanto à eficácia da droga, mas também de outras intervenções, trazendo um comparativo da eficácia destas com a substância que é objeto de interesse do presente estudo^{18,20}. A localização dos estudos foi multicêntrica, incluindo Europa^{12,16-20,22,23}, América do Norte^{14,15} e Ásia^{13,21}. É importante salientar, também, que sete dos estudos aqui

incluídos utilizaram o mesmo desfecho primário^{16-19,21-23}, a saber, a evolução do escore MADRS ao longo de 28 dias – a chamada fase de indução do tratamento.

Os achados mais relevantes destacaram que doses fixas de 56mg e 84mg da esketamina resultaram em uma melhora clínica significativa nos escores MADRS durante os 28 dias da fase de indução do tratamento^{17,19,20}, o que reforça a eficácia do protocolo em curto prazo. Em contrapartida, a dose de 28mg mostrou-se menos eficaz^{14,20}. Uma característica marcante do tratamento foi a rapidez da resposta terapêutica, com melhora perceptível nos sintomas nas primeiras 2 a 4 horas após a administração^{13,21} e um efeito mais robusto observado nas primeiras 24 horas²³.

Também foi analisado um estudo comparativo o qual revelou que a esketamina associada a antidepressivos foi significativamente mais eficaz do que antipsicóticos de segunda geração no tratamento de TRD, demonstrando um efeito quase duas vezes maior na redução dos sintomas¹⁸. Contudo, algumas limitações foram apontadas, especialmente em estudos envolvendo populações específicas, como idosos. O ensaio de Ochs-Ross 2019²¹, por exemplo, que avaliou indivíduos com 65 anos ou mais, não atingiu significância estatística no desfecho primário, atribuída a fatores como pequeno tamanho amostral, dose inicial inadequada ou período de tratamento insuficiente.

Além disso, uma revisão levantou dúvidas sobre a consistência dos benefícios após a descontinuação da esketamina, particularmente em pacientes com risco elevado

de suicídio¹². Em contraste, outros estudos demonstraram que a continuidade do uso da esketamina após a fase de indução proporcionou benefícios claros, incluindo estabilização clínica prolongada e prevenção de recaídas^{12,13,15}. A manutenção do tratamento com doses semanais ou quinzenais foi associada a melhorias significativas nos sintomas depressivos e à redução rápida de pensamentos suicidas, enquanto a cessação do uso após a fase inicial de 28 dias revelou eficácia variável¹⁵.

Os resultados consolidados destacam a esketamina intranasal como uma intervenção promissora no tratamento de casos graves de depressão resistente. Embora as evidências sustentem sua eficácia em curto prazo, há necessidade de mais estudos para entender melhor a durabilidade dos benefícios em longo prazo, principalmente em populações específicas e em condições clínicas mais complexas.

DISCUSSÃO

Esta revisão de escopo analisou a administração de Esketamina intranasal como possibilidade terapêutica para a Depressão Resistente ao Tratamento (TRD). Nesse viés, o estudo teve como objetivo sintetizar as evidências atuais acerca da eficácia dessa droga, identificando lacunas na literatura, com base na análise de revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

A depressão resistente é uma forma grave de transtorno depressivo maior (TDM) em que os pacientes não

alcançam remissão após a tentativa de tratamento com dois ou mais antidepressivos, correspondendo a cerca de 30% dos casos⁴. A origem desse transtorno envolve uma interação complexa entre fatores psicossociais e epigenéticos que provocam alterações biológicas, como disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, redução da plasticidade neuronal e mudanças nos sistemas neurotransmissores⁵. Nesse cenário, a esketamina, um S-enantiômero da cetamina racêmica, tem se destacado mundialmente como uma promissora alternativa de tratamento para o TRD. A partir do estímulo a liberação de glutamato e ativação do receptor GLUR2, promove uma sinalização neurotrófica que melhora funções cerebrais relacionadas ao humor e às emoções, apresentando rápida absorção e efeitos observáveis em até 24 horas quando administrada por via intranasal⁶.

Os resultados da revisão indicam que a esketamina intranasal demonstra ser benéfica para os pacientes com TRD no que tange a estabilização clínica, a prevenção de recaídas e a rápida redução dos pensamentos suicidas¹². A rapidez da ação da esketamina na resposta terapêutica dos pacientes com TRD também é um importante fator que justificaria seu uso, visto que ensaios clínicos demonstraram que os pacientes apresentaram melhoras nos sintomas ainda nas primeiras 24 horas de uso^{13,21,23}. Quanto às doses que geraram melhores respostas clínicas, os resultados apontam que pacientes que utilizaram as fixas de 56mg e 84mg obtiveram uma melhor evolução no quadro clínico durante

os primeiros 28 dias de tratamento^{17,19,20}. De maneira geral, os dados analisados são concordantes ou complementares uns aos outros.

No entanto, alguns esquemas de administração da esketamina não demonstraram relevância clínica ou estatística no tratamento de depressão resistente: a dosagem flexível combinada com antidepressivos^{22,23} e a dose fixa de 28mg^{14,20}. Alguns ensaios apontam insignificância estatística e clínica, enquanto outros apontam apenas insignificância estatística ao utilizar doses flexíveis combinadas com antidepressivos no tratamento^{22,23}. Quanto à dose de 28mg, existe uma discordância em relação a sua eficácia, sendo apontado tanto que essa dosagem não apresentou benefícios significantes²⁰, como também que observou-se eficácia, entretanto mais curta quando comparada às doses de 56mg e 84mg, sugerindo a necessidade de mais aplicações em relação às outras doses¹⁴.

Ademais, apesar de alguns estudos apontarem que, quando se compara a eficácia da esketamina com o grupo placebo passado o período de indução de 4 semanas, notam-se semelhanças clínicas^{16,20,22,23}, outros estudos retratam que os benefícios da droga permanecem quando o tratamento é continuado na chamada fase de manutenção, havendo prolongamento da estabilização clínica e a prevenção de recaídas^{12,14}. É válido destacar ainda, que os efeitos da droga podem ser dependentes do uso contínuo, já que alguns estudos abordam poucos benefícios após a

cessação do tratamento e outros demonstram a falta de relevância clínica depois da descontinuação do uso^{12,15}.

Outrossim, os efeitos dissociativos e sedativos da esketamina intranasal representam um desafio significativo para a manutenção do critério duplo-cego em estudos clínicos. Isso porque esses efeitos, característicos do medicamento, podem comprometer a indistinção entre o placebo e o medicamento tanto pelos pesquisadores quanto pelos participantes, uma vez que são facilmente percebidos por aqueles que recebem a substância ativa em comparação ao grupo placebo^{14-17,22}. Esse desvio do critério duplo-cego pode introduzir vieses nos resultados, como expectativas diferenciadas sobre a eficácia do tratamento, tanto por parte dos pacientes quanto dos avaliadores. Além disso, a presença desses efeitos dificulta a utilização de controles adequados e pode influenciar as respostas subjetivas em escalas de avaliação, comprometendo a validade interna dos estudos.

Além disso, há uma lacuna significativa de estudos que abordem os potenciais riscos de abuso e dependência associados ao seu uso prolongado. Assim, apesar da aparente segurança da esketamina em curto prazo, o impacto de sua administração contínua sobre o desenvolvimento de vício ainda não foi suficientemente investigado. Algo que é preocupante dada a necessidade de prolongar os tratamentos em muitos casos de depressão resistente¹². Nesse viés, a ausência de diretrizes claras sobre a forma adequada de descontinuar o uso da esketamina

agrava essa preocupação, especialmente considerando seus possíveis efeitos na cognição e o risco de abuso observado em outros compostos semelhantes, como a cetamina.

Por fim, destaca-se a necessidade de estudos futuros que explorem em profundidade o risco de abuso, o impacto do uso prolongado na saúde mental e as estratégias de descontinuação seguras. Tais investigações são fundamentais para garantir um manejo clínico equilibrado e minimizar potenciais efeitos adversos desse tratamento inovador.

Limitações dos resultados

Apesar dos achados serem bastante promissores e posicionarem a esketamina intranasal como uma importante ferramenta para o tratamento de depressão resistente, a literatura atual carece de mais estudos sobre o tema. Nesse viés, a maior parte dos estudos aborda apenas a eficácia do tratamento a curto prazo, sem aprofundar acerca dos efeitos colaterais observados a longo prazo nos pacientes. Outro ponto notável, é a falta de dados acerca dos efeitos e impactos do abuso do medicamento.

É válido destacar também que o uso de avaliadores remotos para pontuar o escore MADRS em estudos com esketamina intranasal apresenta uma limitação importante. A distância física entre avaliadores e participantes pode comprometer a precisão na avaliação de sintomas depressivos, especialmente quando sintomas mais sutis ou não verbais são levados em consideração. Situação essa,

exacerbada pela natureza subjetiva da escala, que depende de interpretações e interações diretas para captar nuances importantes no estado clínico do paciente. Ademais, o uso de avaliadores remotos pode reduzir a consistência dos resultados, introduzindo vieses relacionados à falta de uniformidade nas condições de avaliação. Exemplo disso são as diferenças no ambiente do paciente, na qualidade da conexão ou na comunicação que podem impactar as pontuações atribuídas, dificultando a comparação precisa entre grupos ou ao longo do tempo.

Outrossim, a análise foi restrita a um número limitado de artigos, pois foram considerados apenas artigos escritos em inglês, o que pode ter impedido a inclusão de estudos. Ademais, muitos dos artigos incluídos nesta revisão apresentam o uso de amostras pequenas, o que limita a generalização dos resultados e reduz a confiabilidade das conclusões. Essas limitações também dificultam a identificação de relações causais, restringindo a aplicabilidade dos achados a contextos mais amplos ou a diferentes populações.

Outra análise importante é a presença de financiamento por parte de empresas da indústria farmacêutica em todos os artigos incluídos, seja ele para auxiliar a condução do artigo ou mesmo na forma de honorários para os autores que os escreveram, algo que pode representar vieses devido a potenciais conflitos de interesse que podem influenciar desde o desenho do estudo até a interpretação dos resultados,

limitando uma visão equilibrada e confiável da eficácia e segurança do tratamento.

Portanto, é indubitável a essencialidade de futuras investigações as quais devem focar em períodos de acompanhamento mais longos e em uma análise aprofundada acerca dos riscos e efeitos aditivos da droga, assim como os efeitos da descontinuação de seu uso, assegurando uma abordagem terapêutica robusta e fundamentada.

CONCLUSÃO

Por fim, esta revisão de escopo pôde sintetizar, por meio da análise de 12 trabalhos que, em pacientes acometidos pela Depressão Resistente ao Tratamento (TRD), o uso da esketamina intranasal resultou em uma melhora significativa nos escores MADRS durante os 28 dias da fase de indução do tratamento, a qual aponta a eficácia do tratamento a curto prazo. A partir do exposto, é notável a necessidade de novos ensaios clínicos com amostras maiores de participantes e um tempo maior de acompanhamento, a fim de confirmar e expandir os resultados encontrados. Dessa forma, será possível compreender a real eficácia da esketamina intranasal em pacientes acometidos pela TRD, de maneira que esse medicamento se torne uma possível alternativa no tratamento da depressão resistente e, que os pacientes sejam encorajados a uma possibilidade de cura através do surgimento de novas abordagens terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. National Institute Of Mental Health. Depression (Internet). National Institute of Mental Health. 2024 (acessado 02/11/2024). Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression>
2. Song J, Kim Y. Animal models for the study of depressive disorder. *CNS Neurosci Therap* 2021;27:633–42. <https://doi.org/10.1111/cns.13622>
3. Xu D, Wang YL, Wang KT, Wang Y, Dong XR, Tang J, *et al.* A Scientometrics Analysis and Visualization of Depressive Disorder. *Curr Neuropharmacol* 2021;19:766–86. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200905151333>
4. Caldiroli A, Capuzzi E, Tagliabue I, Capellazzi M, Marcatili M, Mucci F, *et al.* Augmentative Pharmacological Strategies in Treatment-Resistant Major Depression: A Comprehensive Review. *Inter J Mol Sci* 2021;22:13070. <https://doi.org/10.3390/ijms222313070>
5. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr* 2017;27:101–11. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
6. Psiuk D, Nowak EM, Dycha N, Łopuszańska U, Kurzepa J, Samardakiewicz M. Esketamine and Psilocybin—The Comparison of Two Mind-Altering Agents in Depression Treatment: Systematic Review. *Inter J Mol Sci* 2022;23:11450. <https://doi.org/10.3390/ijms231911450>
7. Swainson J, Thomas RK, Archer S, Chrenek C, MacKay MA, Baker G, *et al.* Esketamine for treatment resistant depression. *Exp Rev Neurotherap* 2019;19:899–911. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1640604>
8. Cordeiro L, Soares CB. Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa. *Boletim do Instituto de Saúde - BIS* 2019;20:37–43. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1021863/bis-v20n2-sintese-de-evidencias-qualitativas-37-43.pdf>
9. Sanches KS, Rabin EG, Teixeira PTO. Cenário da publicação científica dos últimos 5 anos sobre cuidados paliativos em oncologia: revisão de escopo. *Rev Esc Enferm USP* 2018;52:e03336. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2017009103336>
10. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Internal Med* 2018;169:467–73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
11. Wallace S, Barak G, Truong G, Parker MW. Hierarchy of Evidence within the Medical Literature. *Hosp Ped* 2022;12:745–50. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2022-006690>
12. Capuzzi E, Caldiroli A, Capellazzi M, Tagliabue I, Marcatili M, Colmegna F, *et al.* Long-Term Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Systematic Review. *Inter J Mol Sci* 2021;22:9338. <https://doi.org/10.3390/ijms22179338>
13. De Berardis D, Tomasetti C, Pompili M, Serafini G, Vellante F, Fornaro M, *et al.* An Update on Glutamatergic System in Suicidal

Depression and on the Role of Esketamine. *Curr Topics Med Chem* 2020;20:554–84.

<https://doi.org/10.2174/1568026620666200131100316>

14. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, *et al.* Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatr* 2018;75:139.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3739>

15. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, *et al.* Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatr* 2019;76:893-903.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189>

16. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, *et al.* Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression—TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatr* 2019;28:121-41.

<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.008>

17. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, *et al.* Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Inter J Neuropsychopharmacol* 2019;22:616-30.

<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz039>

18. Dold M, Bartova L, Kasper S. Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment. *Inter J Neuropsychopharmacol* 2020;23:440-5.

<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa034>

19. Wong S, Kwan ATH, Teopiz KM, Gia Han Le, Meshkat S, Ho R, *et al.* A comparison between psilocybin and esketamine in treatment-resistant depression using number needed to treat (NNT): A systematic review. *J Affec Dis* 2024;350:698-705.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.142>

20. Seshadri A, Prokop LJ, Singh B. Efficacy of intravenous ketamine and intranasal esketamine with dose escalation for Major depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affec Dis* 2024;356:379-84.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.03.137>

21. Wang SM, Kim NY, Na HR, Lim HK, Woo YS, Pae CU, *et al.* Rapid Onset of Intranasal Esketamine in Patients with Treatment Resistant Depression and Major Depression with Suicide Ideation: A Meta-Analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021;19:341-54.

<https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.2.341>

22. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, *et al.* Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatr* 2019;176:428-38.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>

23.Chen X, Hou X, Bai D, Lane R, Zhang C, Canuso C, *et al.* Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Plus a Newly Initiated Oral Antidepressant in Adult Patients with Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Active-Controlled Study Conducted in China and USA. *Neuropsychiatric Disease Treat* 2023;19:693-707.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S391096>

24.Hudgens S, Floden L, Blackowicz M, Jamieson C, Popova V, Fedgchin M, *et al.* Meaningful Change in Depression Symptoms Assessed with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Among Patients with Treatment Resistant Depression in Two, Randomized, Double-blind, Active-controlled Trials of Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant. *J Affec Dis* 2021;281:767-75.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.066>