



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**NATÁLIA LINO DÓREA DA SILVA**

**USO DA CETAMINA/ESCETAMINA NO TRATAMENTO DE DEPRESSÃO  
RESISTENTE A TRATAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR - BA**

**2023**

**NATÁLIA LINO DÓREA DA SILVA**

**USO DA CETAMINA/ESCETAMINA NO TRATAMENTO DE DEPRESSÃO  
RESISTENTE A TRATAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina

Orientadora: Marlene Barreto Santos Miranda.

**SALVADOR**

**2023**

## RESUMO

**Introdução:** a depressão resistente ao tratamento (DRT) é uma condição clínica desafiadora, que afeta cerca de um terço dos pacientes com depressão. A administração de cetamina e de seu isômero, a escetamina, tem emergido como uma alternativa com boas perspectivas para o tratamento da DRT, devido a sua ação rápida e eficaz na redução dos sintomas depressivos. **Objetivos:** avaliar a eficácia da cetamina/escetamina em pacientes adultos com DRT. **Métodos:** trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados que foram selecionados independentemente por dois revisores nas bases de dados eletrônicas Medline, EMBASE, The Cochrane Library e Scopus. Os estudos elegíveis para inclusão foram aqueles que tiveram como desfecho primário a avaliação da severidade dos sintomas depressivos por meio de escalas validadas e que utilizaram exclusivamente a cetamina/escetamina como intervenção, comparando-a com a ausência de tratamento ou com um tratamento convencional. A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos foram avaliados usando a ferramenta Cochrane Risk of Bias. Não houve conflitos de interesse. **Resultados:** foram identificados um total de 232 estudos, dos quais 7 artigos foram incluídos nessa revisão. A análise dos estudos demonstrou que houve uma redução significativa na pontuação das escalas MADRS ou HAM-21 no grupo cetamina/escetamina. Diferentes esquemas de administração foram avaliados, envolvendo modificações na frequência, dose e modo de aplicação, e todos obtiveram resultados satisfatórios. **Conclusão:** tanto a cetamina quanto a escetamina apresentaram efeitos antidepressivos significativos e rápidos em pacientes com diagnóstico de DRT. No entanto, é fundamental que estudos adicionais sejam conduzidos para avaliar os efeitos a longo prazo da cetamina/escetamina e determinar o regime de administração mais apropriado para esses pacientes.

**Palavras-chave:** cetamina; escetamina; depressão resistente ao tratamento; depressão.

## ABSTRACT

**Introduction:** treatment-resistant depression (TRD) is a challenging clinical condition that affects about one third of patients with depression. The administration of ketamine and its isomer, esketamine, has emerged as a promising alternative for the treatment of TRD, due to its rapid and effective action in reducing depressive symptoms.

**Objective:** to evaluate the efficacy of ketamine/esketamine in adult patients with TRD.

**Methods:** this is a systematic review of randomized controlled trials that were independently selected by two reviewers from electronic databases Medline, EMBASE, The Cochrane Library, and Scopus. Eligible studies included those that used only ketamine/esketamine as intervention, presented absence of intervention or conventional treatment as comparison conditions, and had the severity of depressive symptoms as the primary outcome evaluated through validated scales. The methodological quality and risk of bias of the studies were assessed using the Cochrane Risk of Bias tool. There were no conflicts of interest.

**Results:** a total of 232 studies were identified, of which 7 articles were included in this review. The analysis of the studies showed a significant reduction in the MADRS or HAM-21 scales scores compared to the placebo group. Various administration schemes were assessed, which included alterations in frequency, dose, and method of application, and all yielded favorable outcomes. **Conclusion:** both ketamine and esketamine presented significant and rapid antidepressant effects in patients diagnosed with TRD. However, additional studies are needed to evaluate the long-term effects of ketamine/esketamine and determine the most appropriate administration regimen for these patients.

**Keywords:** ketamine; esketamine; treatment-resistant depression; depression.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>2 OBJETIVO</b> .....	8
<b>2.1 Geral</b> .....	8
<b>2.2 Específicos</b> .....	8
<b>3 RACIONAL TEÓRICO</b> .....	9
<b>4 MÉTODOS</b> .....	12
<b>4.1 Desenho do estudo</b> .....	12
<b>4.2 Estratégia de busca</b> .....	12
<b>4.3 Critérios de elegibilidade</b> .....	12
<b>4.4 Seleção dos estudos</b> .....	12
<b>4.5 Extração de dados</b> .....	13
<b>4.6 Análise da qualidade dos estudos</b> .....	13
<b>4.7 Considerações éticas</b> .....	13
<b>5 RESULTADOS</b> .....	14
<b>5.1 Seleção dos estudos</b> .....	14
<b>5.2 Características dos estudos</b> .....	15
5.2.1 Gerais.....	15
5.2.2 Específicas.....	17
5.2.3 Principais resultados dos estudos.....	17
<b>5.3 Análise da qualidade metodológica dos estudos</b> .....	22
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	23
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	25
<b>8 CRONOGRAMA</b> .....	26
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	27
<b>APÊNDICE A – Estratégia de busca</b> .....	30

## 1 INTRODUÇÃO

A depressão é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a principal causa global de incapacidade, afetando cerca de 5% da população adulta em todo o mundo.<sup>1,2</sup> Esse distúrbio mental pode causar à pessoa afetada um significativo sofrimento e disfunção no trabalho, ambiente acadêmico ou familiar e, até mesmo, levar ao suicídio.<sup>2</sup> Embora existam inúmeros tratamentos medicamentosos e psicológicos, muitos indivíduos não respondem satisfatoriamente às diversas opções terapêuticas disponíveis, o que se configura como uma depressão resistente a tratamento (DRT).<sup>3</sup>

A definição de DRT, no entanto, ainda não é um consenso. Contudo, uma revisão sistemática, realizada em 2020, revelou que o conceito mais comum desse termo se refere a condição na qual pacientes com transtorno depressivo bipolar e unipolar não respondem a, no mínimo, um ou dois tratamentos com dose e duração adequadas, respectivamente. Todavia, até o momento presente, não existe também um consenso da designação de dosagem e duração de tratamento adequadas.<sup>4</sup> Devido à ausência de um conceito universal, estima-se que a prevalência global de DRT na população adulta, em tratamento do transtorno depressivo maior, corresponda a cerca de 30,9%.<sup>5</sup>

Diante da necessidade de novas opções terapêuticas, a cetamina surge como uma perspectiva promissora no tratamento da DRT. A cetamina é uma mistura racêmica composta por S (+) e R (-) cetamina que, desde 1970, é utilizada na prática clínica como um anestésico.<sup>6</sup> Seu mecanismo de ação ocorre por meio da interação com diversos sítios de ligação, como receptores opioides, monoaminérgicos, colinérgicos, nicotínicos e muscarínicos. A inibição do receptor glutamatérgico do tipo NMDA (N-metil-D-aspartato), porém, é responsável pelas suas propriedades farmacológicas mais importantes.<sup>7</sup>

Além do uso como anestésico, diversos estudos recentes constataam que a cetamina e/ou a escetamina, seu isômero S (+), também possuem aplicações clínicas no tratamento de dor crônica em adultos, na diminuição dos efeitos depressivos de forma rápida e sustentada e na redução do sintoma de ideação suicida.<sup>8-10</sup> Assim, em 2019, o uso do spray nasal Spravato® (escetamina) em conjunto com um antidepressivo

oral foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da DRT em adultos.<sup>11</sup>

Em contraste, a prescrição de cetamina endovenosa para o tratamento da DRT permanece como uma intervenção *off-label*. Apesar disso, uma recente metanálise concluiu que, em relação à escetamina intranasal, a cetamina endovenosa demonstrou melhores taxas de remissão, bem como menores desistências devido a efeitos adversos.<sup>12</sup>

Nesse panorama, outra metanálise revela que a infusão endovenosa de cetamina apresenta efeitos antidepressivos no manejo agudo da DRT. Todavia, devido a dados clínicos e experimentais insuficientes, diversas questões ainda precisam ser investigadas, como a segurança e eficácia da administração de cetamina em pacientes com DRT, além da duração de seus efeitos antidepressivos.<sup>13</sup>

Desse modo, uma nova opção terapêutica para a DRT é de extrema importância no momento atual. Tal urgência se deve a múltiplos fatores, sobretudo financeiros, visto que há altos gastos com hospitalizações, medicamentos e tratamentos psiquiátricos; bem como com custos indiretos, relacionados ao absenteísmo e a diminuição da produtividade, tanto para o paciente quanto para sua família.<sup>14,15</sup> Ademais, o tempo dos antidepressivos convencionais para iniciar uma resposta terapêutica, entre 2 a 4 semanas, é bastante limitado, considerando-se que pacientes com transtornos depressivos têm um alto risco de ideação e comportamento suicida.<sup>15,16</sup>

Sendo assim, a realização de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados sobre o uso da cetamina/escetamina no tratamento da DRT se mostra relevante. Nesse sentido, faz-se necessário compreender melhor a eficácia das diferentes formulações e vias de administração da cetamina/escetamina como também se os seus efeitos antidepressivos são sustentados a longo prazo.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Geral**

Avaliar a eficácia do tratamento com cetamina/escetamina em pacientes adultos diagnosticados com depressão resistente a tratamento.

### **2.2 Específicos**

- Comparar a eficácia da cetamina/escetamina em diferentes vias de administração;
- Relacionar a administração da cetamina/escetamina com a duração de seu efeito antidepressivo.



### 3 RACIONAL TEÓRICO

Os transtornos depressivos se caracterizam pela presença de prejuízo no funcionamento psicossocial ou sofrimento significativo por duas semanas, somado aos seguintes cinco ou mais sintomas: humor deprimido; diminuição do prazer; perda de peso; insônia ou hipersonia; agitação; fadiga; sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva; diminuição da concentração; e pensamentos recorrentes de morte.<sup>17,18</sup> Tais transtornos são bastante heterogêneos, apresentando-se em subtipos, os quais se caracterizam por variações desses sintomas.<sup>19</sup> No entanto, todos possuem em comum, obrigatoriamente, o humor deprimido ou perda do interesse ou prazer.<sup>18,19</sup>

A partir da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), as depressões unipolares passaram a pertencer ao capítulo de Transtornos Depressivos e as depressões bipolares foram incluídas no capítulo de Transtornos Bipolares e Relacionados. Assim, a depressão bipolar se distingue da unipolar pela existência da alternância de episódios depressivos maiores com história de episódios de mania e/ou hipomania por, no mínimo, sete e quatro dias consecutivos, respectivamente.<sup>19</sup>

Dentro desse grupo de transtornos, a condição clássica é o transtorno depressivo maior. Ele é caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, e remissões interepisódicas.<sup>18</sup> Em 2020, estima-se que 21,0 milhões de adultos nos Estados Unidos tiveram pelo menos um episódio depressivo maior, representando 8,4% da população adulta.<sup>20</sup> Globalmente, cerca de 280 milhões de pessoas têm um transtorno depressivo.<sup>2</sup>

Dependendo da severidade e do padrão do transtorno depressivo, podem ser oferecidos diversos tratamentos efetivos aos pacientes com essa condição, a exemplo de tratamentos psicoterápicos, como a psicoterapia interpessoal (TIP) associados ao uso de psicofármacos, como os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina.<sup>2,21</sup>

Apesar das inúmeras opções disponíveis, muitos pacientes não obtêm uma melhora satisfatória após a administração de antidepressivos com doses e duração adequadas. Assim, esses pacientes são frequentemente diagnosticados com DRT.<sup>3</sup> Ainda não existe, contudo, um consenso definitivo sobre uma definição geral desse

termo.<sup>3</sup> Dessa forma, o conceito mais comum se refere a condição na qual pacientes com transtorno depressivo bipolar e unipolar não respondem a, no mínimo, um ou dois tratamentos com dose e duração adequadas, respectivamente.<sup>4</sup>

Haja vista que o conceito de DRT ainda não é padronizado, estima-se que sua prevalência global na população adulta em tratamento do transtorno depressivo maior corresponda a cerca de 30,9%, tornando-a uma condição onerosa.<sup>3,5</sup> Seu efetivo tratamento, então, poderia trazer ganhos tanto sociais quanto econômicos.<sup>3</sup> Por outro lado, apesar da resposta inadequada ao tratamento farmacológico ser um problema frequente, o melhor modo de se conduzir o tratamento sequencial da DRT ainda não está claro nas evidências científicas atualmente disponíveis.<sup>21</sup>

No momento presente, o National Institute for Clinical Excellence (NICE) recomenda que, para os pacientes acometidos pela DRT, devem ser adotadas algumas estratégias como: a combinação de antidepressivos; o aumento da dose do antidepressivo; a utilização de outro antidepressivo de mesma classe ou de classe diferente; a potencialização de um antidepressivo devido a combinação com outras classes de medicamentos, a exemplo dos antipsicóticos e dos estabilizadores de humor; a eletroconvulsoterapia (ECT); e tratamentos psicoterápicos.<sup>21</sup>

Nesse cenário de um tratamento insatisfatório para a DRT, a descoberta dos efeitos antidepressivos rápidos da cetamina tem sido um grande estímulo para a investigação do papel dos mecanismos glutamatérgicos na fisiopatologia da depressão e de sua terapia.<sup>22</sup> Tal molécula, um antagonista não competitivo do receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato), foi sintetizada primordialmente, em 1962, por Calvin Lee Stevens, enquanto ele pesquisava uma alternativa à fenciclidina, potente alucinógeno usado como agente anestésico no passado.<sup>23,24</sup>

A cetamina é uma mistura racêmica de dois enantiômeros R (-) e S (+).<sup>25</sup>, sendo que ambos os isômeros possuem afinidade com o sítio de ligação dos receptores de NMDA (NMDAR). Contudo, o isômero S (+), também conhecido como escetamina, possui uma maior afinidade com esse sítio, produzindo, então, uma potência anestésica entre 3 e 4 vezes maior quando comparada a do isômero R (-).<sup>26,27</sup>

Tendo em vista que a cetamina é solúvel tanto em água quanto em lipídios, ela pode ser administrada por múltiplas vias: endovenosa, intramuscular, oral, nasal, retal, subcutânea e epidural. No entanto, sua biodisponibilidade varia de acordo com a via

pela qual é administrada, sendo 100% biodisponível apenas por meio da via endovenosa.<sup>26,28</sup> Uma vez dentro do corpo, a cetamina é metabolizada principalmente pelo fígado em diversos metabólitos.<sup>26</sup>

Na mesma década em que foi sintetizada, a cetamina também foi descrita como um anestésico dissociativo, haja vista sua habilidade de permitir que o paciente permaneça consciente, apresentando-se aparentemente acordado, mas com ausência de uma resposta analgésica. Nesse sentido, a cetamina é capaz de promover uma dissociação do ambiente, isto é, um estado de “transe cataplético”, caracterizado por analgesia, estabilidade cardiovascular, além de respiração espontânea.<sup>23–25</sup>

Já como um antidepressivo, a cetamina possui a vantagem única de ter uma ação rápida com efeitos sustentados.<sup>27</sup> Ela não só demonstra eficácia em pacientes diagnosticados com DRT, como também parece ter um novo mecanismo de ação que é distinto dos antidepressivos convencionais.<sup>28</sup> Entretanto, tanto o mecanismo de ação da cetamina quanto a etiologia da depressão ainda não são totalmente compreendidos.<sup>27</sup>

Ainda assim, anormalidades no eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, na neuroplasticidade, na regulação neuro inflamatória e em diferentes sistemas de neurotransmissão têm sido implicadas na fisiopatologia do transtorno depressivo maior.<sup>29</sup> Em vista disso, estima-se que a principal atividade antidepressiva da cetamina seja resultado da sua modulação no tônus glutamatérgico cerebral.<sup>29</sup>

Dessa forma, de modo indireto, o antagonismo dos NMDAR em interneurônios gabaérgicos, promove um aumento da atividade glutamatérgica nos córtices frontal e pré-frontal. No entanto, seu mecanismo de ação é muito mais complexo que esse antagonismo, levando em consideração sua ação em outros sistemas neurotransmissores, como opioide, aminérgico e colinérgico.<sup>28,29</sup>

Assim sendo, devido aos seus diversos alvos moleculares e múltiplas propriedades neuropsicológicas, os mecanismos por meio dos quais a cetamina provoca um efeito antidepressivo, especificamente em doses subanestésicas, continuam sendo um campo de interesse de diversas pesquisas.<sup>26,27</sup> Apesar disso, nas últimas décadas, a cetamina tem revelado um grande potencial terapêutico no âmbito da Medicina, sobretudo, na Medicina da dor e no tratamento da DRT.<sup>26</sup>

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo secundário observacional e retrospectivo, baseado nos critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).

### **4.2 Estratégia de busca**

A busca de estudos foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medline, EMBASE, The Cochrane Library e Scopus. Os termos de busca e os operadores booleanos utilizados para a obtenção dos estudos estão indicados no Apêndice A.

### **4.3 Seleção dos estudos**

A seleção dos estudos ocorreu de modo independente por dois revisores a partir do software Rayyan. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou através da decisão de um terceiro revisor. As buscas foram realizadas entre outubro e novembro de 2022. Não houve restrição em relação ao ano de publicação dos estudos.

### **4.4 Critérios de elegibilidade**

Foram considerados estudos elegíveis para inclusão aqueles que: (1) são ensaios clínicos controlados e randomizados; (2) utilizam como intervenção a administração de qualquer dose, duração e frequência de cetamina/escetamina por meio das vias endovenosa, nasal, intramuscular, oral ou subcutânea; (3) apresentam como condições de comparação a ausência de intervenção ou tratamento convencional; (4) têm como desfecho primário a avaliação da severidade dos sintomas depressivos por meio de escalas de avaliações validadas (HAM-D ou MADRS); (5) utilizam a condição na qual pacientes com transtorno depressivo unipolar ou bipolar não respondem a, no mínimo, um tratamento com dose e duração adequadas como definição da DRT; (6) a amostra é composta apenas por participantes maiores de 18 anos. Além disso, serão

excluídos estudos que combinaram a administração de cetamina/escetamina com outro tipo de intervenção.

#### **4.5 Extração de dados**

Dos estudos selecionados foram extraídas as seguintes variáveis: (1) nome do autor; (2) ano e país de publicação; (3) tamanho da amostra; (4) média de idade nos grupos intervenção e placebo; (5) características da amostra; (6) definição de DRT utilizada; (7) via de administração; (8) dosagem; (9) frequência de administração; (10) grupo de comparação; (11) resposta ao tratamento positiva, definida como uma redução  $\geq 50\%$  nos escores das escalas de depressão validadas. Para os ensaios clínicos cruzados, foram considerados apenas os resultados antes da permuta. Os dados foram sintetizados em uma planilha elaborada no Microsoft Excel, versão 2016.

#### **4.6 Análise da qualidade dos estudos**

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi feita por meio da ferramenta Cochrane Risk of Bias (Rob-2). Dois avaliadores independentes realizaram essas avaliações e as discordâncias foram resolvidas por meio de um consenso ou de um terceiro avaliador.

#### **4.7 Considerações éticas**

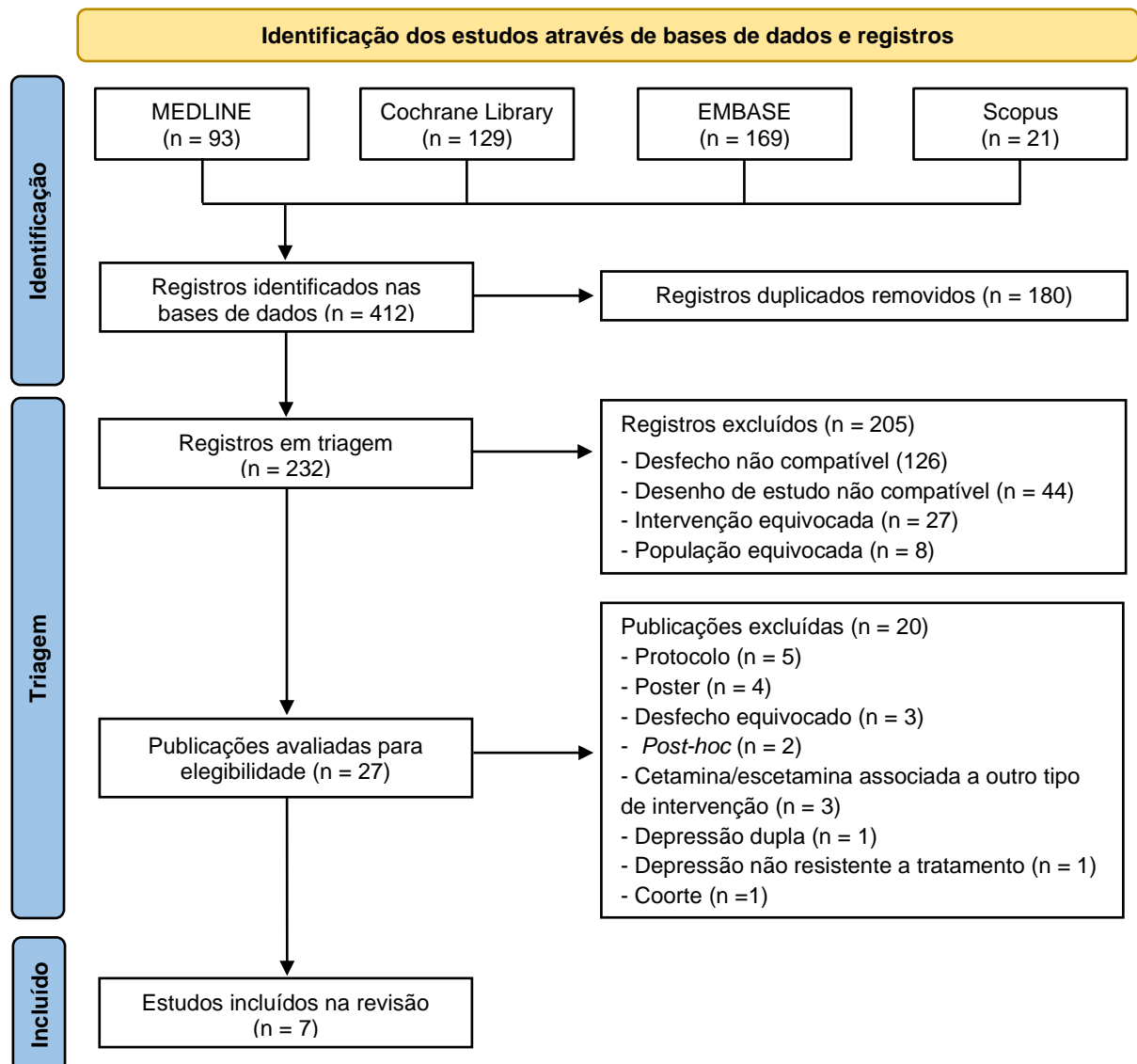
Esse estudo foi registrado (ID: CRD42022356025), em setembro de 2022, na base pública de registros de protocolos de revisões sistemáticas PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews). Não há conflitos de interesse.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Seleção dos estudos

Inicialmente, foram identificados 412 estudos nas bases de dados eletrônicas EMBASE, The Cochrane Library, MEDLINE e Scopus. Depois da remoção de duplicatas, restaram 232 publicações, nas quais foram aplicados os critérios de elegibilidade para seleção de estudos, baseados na leitura do título e do resumo. Entre os 27 estudos selecionados para leitura completa, 20 foram excluídos por diferentes motivos, conforme apresentado no fluxograma 1. Como resultado, 7 ensaios clínicos foram incluídos nesta revisão sistemática.

FLUXOGRAMA 1 – Seleção dos estudos baseado no PRISMA



Fonte: próprio autor.

## 5.2 Características dos estudos

### 5.2.1 Gerais

Foram incluídos sete estudos nessa revisão sistemática, sendo que dois foram ensaios clínicos paralelos<sup>30,31</sup> e os outros cinco foram ensaios clínicos cruzados.<sup>32-36</sup> A partir desses estudos, analisou-se um total de 291 pacientes, com idades entre 18 e 85 anos. A média de idade do grupo intervenção foi semelhante à do grupo placebo em todos os estudos, exceto em três<sup>10,32,34</sup>, variando entre 38,7 e 46,7 anos. Nos três estudos em questão, apenas a média de idade da amostra total foi reportada, sem que fosse fornecida a média de idade dos grupos placebo e intervenção de forma individual.

Durante a realização da maioria dos estudos, foi permitido que os pacientes mantivessem doses constantes de medicamentos psicotrópicos, incluindo antidepressivos. Entretanto, Murrough *et al.* (2013)<sup>31</sup> restringiram esse uso apenas a um hipnótico não benzodiazepínico, enquanto no estudo de Zarate *et al.* (2006)<sup>34</sup> os pacientes precisaram passar um período de duas semanas sem uso de medicamentos antes do início do estudo. Já Singh *et al.* (2016b)<sup>35</sup> não incluíram informações sobre o uso simultâneo de outros medicamentos durante o período do estudo.

Pacientes com sintomas psicóticos, transtorno depressivo bipolar, história de abuso ou dependência de substâncias e risco significativo de suicídio foram excluídos de todos os estudos realizados. Entretanto, houve duas exceções: Singh *et al.* (2016b)<sup>35</sup>, não eliminaram pacientes com transtorno bipolar e história de uso de substâncias; e Domany *et al.* (2019)<sup>30</sup> optaram por não excluir pacientes com risco de suicídio.

Foram utilizados diversos critérios e instrumentos para estabelecer o diagnóstico de transtorno depressivo maior. Domany *et al.* (2019)<sup>30</sup> escolheram empregar o MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview), enquanto Lapidus *et al.* (2014)<sup>32</sup>, Murrough *et al.* (2013)<sup>31</sup>, Phillips *et al.* (2020)<sup>10</sup> e Zarate *et al.* (2006)<sup>34</sup> utilizaram a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID, do inglês *Structured Clinical Interview for DSM-IV*). Singh *et al.* (2016a)<sup>36</sup> e Singh *et al.* (2016b)<sup>35</sup>, por sua vez, seguiram os critérios do DSM-IV, que foram confirmados pelo MINI.

## QUADRO 01 - Características gerais dos estudos

Autor e ano de publicação	País	n	Média da idade no grupo KT/ESK (anos)	Média da idade no grupo P (anos)	Desenho do estudo	Características da população	Escala
Domany et al. (2019)	Israel	41	38.7 ± 13.3	37.9 ± 13.4	ECRC duplo cego	18-75 anos, diagnosticados com TDM, conforme o M.I.N.I., e escore MADRS ≥ 19	MADRS
Lapidus et al. (2014)	EUA	20	N/A	N/A	ECRC duplo cego cruzado	21-65 anos, diagnosticados com TDM, crônico ou recorrente, avaliados por meio da SCID-CV e de uma entrevista diagnóstica com um psiquiatra do estudo	MADRS
Murrough et al. (2013)	EUA	73	46,9 ± 12,8	42,7 ± 11,6	ECRC duplo cego	21-80 anos, cronicamente deprimidos, avaliados pela SCID-CV, com início relativamente precoce da doença e que apresentavam sintomas de gravidade moderada a grave	MADRS
Phillips et al. (fase 1, 2020)	Canadá	41	N/A	N/A	ECRC duplo cego cruzado	18-65 anos, que preencheram os critérios para TDM com base no DSM-IV-TR e com escore MADRS ≥ 25	MADRS
Singh et al. (fase 1, 2016a)	EUA	68	KT2x: 45,7 ± 9,6 KT3x: 43,3 ± 12,0	GP2x: 40,3 ± 11,8 GP3x: 46,1 ± 10,5	ECRC duplo cego com 4 braços	18-64 anos que atenderam os critérios para TDM sem características psicóticas, confirmado pelo M.I.N.I	MADRS
Singh et al. (fase 1, 2016b)	EUA	30	ESK 0,2: 44,7 ± 13,38 ESK 0,4: 41,8 ± 11,63	42,7 ± 10,89	ECRC duplo cego com 3 braços	18-64 anos que atenderam os critérios para TDM, confirmado pelo M.I.N.I	MADRS
Zarate et al. (2006)	EUA	18	N/A 46,7 ± 11,2*	N/A 46,7 ± 11,2*	ECRC duplo cego cruzado	18-65 anos que preencheram os critérios para TDM com base no DSM-IV	HAM-D 21

Legenda: ensaio clínico randomizado controlado (ECRC); grupo escetamina 0,2 mg/kg (ESK 0,2); grupo escetamina 0,4 mg/kg (ESK 0,4); Estados Unidos da América (EUA); grupo placebo (GP); grupo placebo 2 vezes/semana (GP2x); grupo placebo 3 vezes/semana (GP3x); Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão com 21 itens (HAMD-21); cetamina (KT); grupo cetamina 2 vezes/semana (KT2x); grupo cetamina 3 vezes/semana (KT3x); Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery e Åsberg (MADRS); não se aplica ou não informado (N/A).

\*Média de idade da amostra (grupo controle + intervenção).



### 5.2.2 Específicas

Com base no número mínimo de medicamentos aos quais o paciente não apresentou uma resposta prévia adequada, foram utilizados critérios distintos para o diagnóstico da DRT, variando entre um<sup>32,35,36</sup>, dois<sup>10,30,31,34</sup> antidepressivos. Quanto ao grupo controle, a solução salina 0,9% foi o comparador de escolha em todos os estudos, exceto em dois<sup>10,31</sup> que preferiram utilizar o midazolam. Essa escolha foi justificada pelo fato de ele ser um agente desprovido de efeitos antidepressivos, mas capaz de induzir efeitos psicoativos transitórios, tornando melhor o mascaramento do estudo.<sup>31</sup>

A dosagem, a via e a frequência de administração variaram entre os estudos. Alguns autores<sup>10,31,34</sup> optaram por uma única infusão endovenosa de 0,5 mg/kg de cloridrato de cetamina, enquanto outros<sup>36</sup> adotaram uma menor dose e maior frequência de infusão de cetamina, cerca de 2 ou 3 vezes por semana. Alguns estudos escolheram outras vias de administração além da endovenosa, como cetamina via oral<sup>30</sup> ou aplicação intranasal de cloridrato de cetamina<sup>32,35</sup>. A intensidade dos sintomas depressivos foi analisada em distintas etapas, desde o pré-tratamento com cetamina/escetamina até 15 dias após a administração.

### 5.3 Principais resultados dos estudos

A análise dos estudos demonstrou que, em todos os casos, houve uma redução significativa na pontuação das escalas MADRS ou HAM-21 no grupo cetamina/escetamina, independentemente do regime de administração adotado. Adicionalmente, os resultados mostraram que o grupo intervenção apresentou uma resposta positiva ao tratamento, definida como uma diminuição de pelo menos 50% nos escores das escalas de depressão.

## QUADRO 02 - Características específicas dos estudos

Autor e ano de publicação	Grupo intervenção	Grupo placebo	Definição de DRT	Desfecho primário	Conclusões
Domany et al. (2019)	Cetamina 1 mg/kg, via oral, 3 vezes/semana, durante 21 dias	Solução salina	Resposta inadequada a, no mínimo, dois antidepressivos em dose e duração adequadas durante o episódio depressivo atual	Mudança na severidade dos sintomas depressivos	A administração repetida de cetamina oral pode levar à melhora dos sintomas depressivos em pacientes com DRT na comunidade, podendo ser bem tolerada e capaz de induzir a remissão em uma proporção significativa dos pacientes.
Lapidus et al. (2014)	Única aplicação intranasal de cloridrato de cetamina 50 mg a cada 5 min	Solução salina 0,9%	Ausência de resposta a, pelo menos, um antidepressivo durante o episódio depressivo atual	Mudança na severidade dos sintomas depressivos após 24 horas	Pacientes com DRT tratados com cetamina intranasal apresentaram melhora dos sintomas depressivos e efeitos adversos limitados.
Murrough et al. (2013)	Única infusão endovenosa de cloridrato de cetamina 0,5 mg/kg	Midazolam 0,045 mg/kg	Resposta insuficiente a, no mínimo, dois antidepressivos em tratamento adequado	Mudança na severidade dos sintomas depressivos após 24h	Uma única infusão de cetamina em dose baixa foi associada a um efeito antidepressivo de início rápido. Após 7 dias da infusão, os escores não diferiram entre os grupos de tratamento.
Phillips et al. (fase 1, 2020)	Cinco aplicações intranasais de cloridrato de cetamina 10 mg, a cada 5 min	Midazolam 0,03 mg/kg	Falha na resposta de, pelo menos, dois antidepressivos de duas classes farmacológicas diferentes e duas estratégias de potencialização de antidepressivos em doses adequadas, por, no mínimo, seis semanas, durante o episódio depressivo atual	Mudança no escore total da MADRS após 24h da infusão	Uma única infusão de cetamina provocou uma redução significativa dos sintomas depressivos.

## QUADRO 02 - Características específicas dos estudos (continuação)

Singh et al. (fase 1, 2016a)	Infusão endovenosa de cetamina 0,5 mg/kg, 2 ou 3 vezes por semana, durante 40 min, por 2 semanas	Solução salina 0,9%	Resposta inadequada a, no mínimo, um antidepressivo no episódio depressivo atual e a, pelo menos, outro antidepressivo, seja em um episódio depressivo atual ou prévio	Mudança no escore total da MADRS após 15 dias	O efeito antidepressivo da administração de cetamina duas ou três vezes por semana foi igualmente bem-sucedido na sustentação da resposta antidepressiva por 15 dias.
Singh et al. (fase 1, 2016b)	Infusão endovenosa de escetamina 0,2 mg/kg ou 0,4 mg/kg, durante 40 min	Solução salina 0,9%	Resposta inadequada a, no mínimo, 2 antidepressivos tendo, pelo menos, um deles falhado no episódio depressivo atual	Mudança no escore total da MADRS após 24h da primeira infusão	A melhora nos sintomas depressivos foi significativamente maior em ambos os grupos de escetamina em comparação com o grupo placebo. Não houve diferenças significativas entre as duas doses de escetamina testadas.
Zarate et al. (2006)	Única infusão endovenosa de cloridrato de cetamina 0,5 mg/kg, durante 40 min	Solução salina 0,9%	Duas tentativas, no mínimo, de tratamento com antidepressivos adequados, com base no ATHF	Mudanças no escore total da HAM-D 21	Uma única dose de cetamina apresentou efeitos antidepressivos robustos e rápidos, ocorrendo dentro de 2 horas após a infusão e permanecendo significativos por 1 semana.

Legenda: Antidepressant Treatment History Form (ATHF); Depressão resistente a tratamento (DRT); Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 4ª edição (DSM-IV); Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão com 21 itens (HAM-D-21); Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery e Åsberg (MADRS); Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.); Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica (SCID-CV); Transtorno Depressivo Maior (TDM).

Fonte: próprio autor.

## QUADRO 03 - Principais resultados dos estudos

Autor e ano de publicação	Resultados	Resposta positiva ao tratamento (ESK/KT x GP)	Conclusões
Domany et al. (2019)	O grupo que recebeu cetamina apresentou uma redução nos sintomas depressivos em todos os momentos avaliados, enquanto o grupo controle teve uma redução apenas 40 minutos após a sua administração. No dia 21, a redução na pontuação do MADRS foi maior no grupo da cetamina (12,75) do que no grupo placebo (2,49), $p < 0,001$ . O NNT para a resposta positiva ao tratamento e remissão dos sintomas depressivos foi de 3,8 e 3,7, respectivamente.	31,8% (n=7) x 5,6% (n=1) $\chi^2(1) = 4.27, P < 0.05$	A administração repetida de cetamina oral pode levar à melhora dos sintomas depressivos em pacientes com DRT na comunidade, podendo ser bem tolerada e capaz de induzir a remissão em uma proporção significativa dos pacientes.
Lapidus et al. (2014)	Observou-se uma melhora significativa nos sintomas depressivos após 24 horas da administração de cetamina em comparação com o placebo ( $t=4,39$ , $p<0,001$ ). Diferença estimada na pontuação média do MADRS = $7,6 \pm 3,7$ (IC 95%: 3,9 - 11,3). NNT = 2,6.	44% (n = 8) x 6% (n = 1)	Pacientes com DRT tratados com cetamina intranasal apresentaram melhora dos sintomas depressivos e efeitos adversos limitados.
Murrough et al. (2013)	A pontuação média da MADRS foi menor no grupo da cetamina do que no grupo do midazolam em 7,95 pontos [IC] de 95%, 3,20 a 12,71). NNT = 2,8.	64% x 28% OR: 2,18; IC 95%, 1,21 a 4,14; $p \leq 0,006$	Uma única infusão de cetamina em dose baixa foi associada a um efeito antidepressivo de início rápido. Após 7 dias da infusão, os escores não diferiram entre os grupos de tratamento.
Phillips et al. (fase 1, 2020)	24 horas após a infusão de cetamina, os participantes apresentaram uma diminuição média de 10,9 pontos (DP=8,9) na pontuação total da MADRS em relação aos escores pré-infusão, em comparação com uma diminuição média de 2,8 pontos (DP=3,6) com o midazolam.	27% (n=11) x 0% (n=0)	Uma única infusão de cetamina provocou uma redução significativa dos sintomas depressivos.

## QUADRO 03 - Principais resultados dos estudos (continuação)

Singh et al. (fase 1, 2016a)	Do início do estudo até o 15º dia, a mudança média na pontuação da MADRS melhorou significativamente em ambos os grupos de frequência de cetamina em comparação com os respectivos grupos de placebo (KT2x: 218,4 [DP=12,0]; GP3x: 25,7 [DP=10,2]; $p < 0,001$ ; KT3x: 217,7 [DP=7,3]; GP2x: 23,1 [DP=5,7]; $p < 0,001$ ).	KT2X: 68,8% (n=11) x GP2x: 15,4% (n=2) KT3X: 53,8% (n=7) x GP3x: 6,3% (n=1)	O efeito antidepressivo da administração de cetamina duas ou três vezes por semana foi igualmente bem-sucedido na sustentação da resposta antidepressiva por 15 dias.
Singh et al. (fase 1, 2016b)	As mudanças médias dos mínimos quadrados do dia 1 para o dia 2 na pontuação total da MADRS foram para ESK 0,2 e ESK 0,4 de -16,8 (3,00) e -16,9 (2,61), respectivamente, e mostraram uma melhora significativa ( $p$ unicaudal = 0,001 para ambos os grupos) em comparação com o grupo placebo (-3,8 [2,97]).	ESK 0,2: 67% (n=6) x ESK 0,4: 64% (n=7) x GP 0%	A melhora nos sintomas depressivos foi significativamente maior em ambos os grupos de escetamina em comparação com o grupo placebo. Não houve diferenças significativas entre as duas doses de escetamina testadas.
Zarate et al. (2006)	O tamanho do efeito para a diferença do medicamento foi muito grande ( $d=1,46$ [IC 95%, 0,91-2,01]) após 24 horas e moderado a grande ( $d=0,68$ [IC 95%, 0,13-1,23]) após 1 semana. Os participantes que receberam cetamina tiveram uma melhora significativamente melhor do que aqueles que receberam placebo em até 2 horas (110 minutos) e mantiveram essa melhora até 7 dias.	N/A	Uma única dose de cetamina apresentou efeitos antidepressivos robustos e rápidos, ocorrendo dentro de 2 horas após a infusão e permanecendo significativos por 1 semana.

Legenda: grupo escetamina 0,2 mg/kg (ESK 0,2); grupo escetamina 0,4 mg/kg (ESK 0,4); grupo placebo 2 vezes/semana (GP2x); grupo placebo 3 vezes/semana (GP3x); grupo placebo (GP); grupo cetamina 2 vezes/semana (KT2x); grupo cetamina 3 vezes/semana (KT3x); grupo placebo (GP) Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery e Åsberg (MADRS); não se aplica ou não informado (N/A).

#### 5.4 Análise da qualidade metodológica dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada por dois revisores, e as decisões de consenso foram resumidas na figura 1. Embora todos os estudos tenham sido rotulados como "randomizados", Murrough *et al.* (2016)<sup>31</sup> e Zarate *et al.* (2006)<sup>34</sup> não forneceram informações suficientes sobre os métodos utilizados para realizar a alocação aleatória. Além disso, Murrough *et al.* (2013)<sup>31</sup> foram os únicos que fizeram uma randomização desigual na proporção de 2:1, mas não apresentaram uma justificativa para essa escolha. Assim, há a preocupação de que a alocação não tenha sido completamente aleatória, o que pode ter contribuído para a ocorrência de viés de seleção.

FIGURA 1 - Resumo da análise metodológica dos estudos utilizando a ferramenta da ferramenta Cochrane Risk of Bias (Rob-2)

	Processo de randomização	Desvios da intervenção pretendida	Dados faltantes	Aferição dos desfechos	Seleção dos resultados reportados	Risco de viés geral
Domany <i>et al.</i> (2019)	+	+	+	+	+	+
Lapidus <i>et al.</i> (2014)	+	+	+	+	+	+
Murrough <i>et al.</i> (2013)	!	+	+	+	+	+
Phillips <i>et al.</i> (2020)	+	!	+	+	+	+
Singh <i>et al.</i> (2016a)	+	+	+	+	+	+
Singh <i>et al.</i> (2016b)	+	+	+	+	+	+
Zarate <i>et al.</i> (2006)	!	+	+	+	+	+

+ Baixo risco   
 ! Algumas preocupações   
 - Alto risco

## 6 DISCUSSÃO

Berman et al. (2000)<sup>37</sup> realizaram o primeiro ensaio clínico controlado, duplo-cego e randomizado que demonstrou o efeito antidepressivo da cetamina em pacientes diagnosticados com TDM. Nesse estudo, foi observada uma melhora dos sintomas depressivos até 72 horas da infusão endovenosa de cetamina em dose subanestésica. Assim, os resultados desse estudo sugeriram um papel potencial dos antagonistas do receptor NMDA no tratamento da depressão. Desde então, estudos complementares têm sido conduzidos para investigar os efeitos duradouros da cetamina, incluindo a persistência de seus benefícios após infusões repetidas.<sup>22</sup>

Esta revisão sistemática avaliou diversos regimes de administração, que incluíram variações de dose, frequência e duração do tratamento. A partir da análise de vários estudos, verificou-se que, em geral, a maioria dos pacientes apresentou uma redução significativa dos sintomas depressivos quando submetidos ao tratamento com cetamina/escetamina em comparação com o grupo placebo.

Dos sete estudos analisados, dois foram ensaios clínicos paralelos<sup>30,31</sup> e cinco foram ensaios clínicos cruzados.<sup>10,32,34-36</sup> Com base nisso, a avaliação dos estudos concentrou-se principalmente nos resultados antes da permuta e das fases duplo-cegas dos ensaios clínicos cruzados, que foram conduzidas em sua maioria como a primeira etapa. Tal abordagem teve como objetivo avaliar com maior precisão a eficácia dos tratamentos testados, bem como reduzir possíveis vieses na análise dos resultados.

Mesmo em pesquisas com mais de duas intervenções, nas quais foram comparadas diferentes dosagens e frequências de administração de cetamina/escetamina, ambas obtiveram êxito semelhante na manutenção da resposta antidepressiva durante o período do estudo. Esses resultados sugerem que diferentes protocolos de tratamento com cetamina/escetamina podem ser igualmente eficazes no tratamento da DRT, o que pode permitir uma maior flexibilidade na escolha do regime de tratamento mais adequado para cada paciente.

Outra questão relevante a ser considerada é se a cetamina apresenta eficácia similar a seu isômero. Vários estudos já demonstraram que o uso intranasal da escetamina é seguro e eficaz como antidepressivo de ação rápida para pacientes com DRT, o que resultou em sua aprovação para esse uso por algumas agências reguladoras de

saúde, como a FDA. Embora apenas um<sup>35</sup> dos sete estudos incluídos tenha utilizado a escetamina em vez da cetamina no grupo de intervenção, não houve diferença significativa entre os efeitos da cetamina e da escetamina na redução dos sintomas depressivos.

Na prática clínica, apesar de muitos pacientes com transtorno depressivo apresentarem comorbidades psiquiátricas, os estudos analisados limitaram-se a avaliar indivíduos diagnosticados com TDM ou que estavam vivenciando um episódio depressivo no contexto de transtorno bipolar, excluindo aqueles com sintomas psicóticos. Soma-se a isso, a variação no número mínimo de antidepressivos utilizados para diagnosticar a DRT, o que restringe a capacidade de generalização dos resultados deste estudo.

Uma limitação relevante desta revisão sistemática é a heterogeneidade dos ensaios clínicos incluídos. Os estudos apresentaram diferenças significativas em relação à dose de cetamina/escetamina, frequência e duração do tratamento, definição de DRT, além de variações no desenho do estudo, o que dificultou a comparação direta entre os resultados obtidos.



## **8 CONCLUSÃO**

Em pacientes diagnosticados com DRT, tanto a cetamina quanto a escetamina demonstraram efeitos antidepressivos significativos e rápidos, conforme medido por meio de escalas de depressão validadas internacionalmente (MARDS ou HAM-21). Resultados satisfatórios foram obtidos com diferentes esquemas de administração, envolvendo modificações na frequência, dose e modo de aplicação.

Considerando que os psicofármacos existentes nem sempre são eficazes, esses achados apontam um grande potencial da cetamina e escetamina como tratamentos promissores para DRT, dada a alta prevalência dessa condição. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais para avaliar os efeitos a longo prazo desses medicamentos e definir o regime de administração mais adequado, considerando a gravidade da depressão, as características individuais dos pacientes, a tolerabilidade da medicação e os possíveis efeitos colaterais.



## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. 2017.
2. World Health Organization. Depression [Internet]. 2021 [citado 20 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. Vol. 17, *European Neuropsychopharmacology*. 2007. p. 696–707.
4. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 1º de fevereiro de 2020;37(2):134–45.
5. Zhdanova M, Pilon D, Ghelerter I, Chow W, Joshi K, Lefebvre P, et al. The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry*. 16 de março de 2021;82(2).
6. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev*. 1º de julho de 2018;70(3):621–60.
7. Georges Mion, Thierry Villevieille. Ketamine Pharmacology, An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):370–80.
8. Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D, Rosenblat JD, Rodrigues NB, Carvalho I, et al. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. Vol. 134, *Journal of Psychiatric Research*. Elsevier Ltd; 2021. p. 57–68.
9. Orhurhu V, Orhurhu MS, Bhatia A, Cohen SP. Ketamine Infusions for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 129, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 241–54.
10. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: A randomized controlled trial. Em: *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association; 2019. p. 401–9.
11. USFDA. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor’s office or clinic [Internet]. 2019 [citado 21 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>
12. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. Vol. 278, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2021. p. 542–55.
13. Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, Mayrand J, Lai H, Richard-Devantoy S, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine

- infusion for treatment resistant depression: January 2009 – January 2019. *J Affect Disord.* 1º de dezembro de 2020;277:831–41.
14. Nemeroff, 2008 - Prevalence and management of treatment-resistant depression.
  15. Kaur U, Pathak BK, Singh A, Chakrabarti SS. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression. Vol. 271, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 417–29.
  16. Bergfeld IO, Mantione M, Figue M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. Vol. 235, *Journal of Affective Disorders.* Elsevier B.V.; 2018. p. 362–7.
  17. Paulo Dalgalarondo. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais.* 3º ed. Porto Alegre: Artmed; 2019.
  18. Psychiatric Association A. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5.* 5º ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
  19. Menezes IC, Juruena MF. Diagnosis of unipolar and bipolar depressions and their specifiers. *Medicina (Ribeirao Preto Online).* 4 de fevereiro de 2017;50(supl1.):64.
  20. National Institute of Mental Health. Major Depression [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression>
  21. National Institute for Clinical Excellence. Depression in adults: recognition and management [Internet]. 2009 out. Disponível em: [www.nice.org.uk/guidance/cg90](http://www.nice.org.uk/guidance/cg90)
  22. Dean RL, Hurducas C, Hawton K, Spyridi S, Cowen PJ, Hollingsworth S, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 12 de setembro de 2021;2021(9).
  23. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. Vol. 2, *Forensic Sciences Research.* Taylor and Francis Ltd.; 2017. p. 2–10.
  24. Mion G. History of anaesthesia: The ketamine story - past, present and future. *Eur J Anaesthesiol.* 1º de setembro de 2017;34(9):571–5.
  25. Gautam C, Mahajan S, Sharma J, Singh H, Singh J. Repurposing potential of ketamine: Opportunities and challenges. *Indian J Psychol Med.* 1º de janeiro de 2020;42(1):22–9.
  26. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. Vol. 10, *Frontiers in Human Neuroscience.* Frontiers Media S. A; 2016.
  27. Robinson B, Gu Q, Kanungo J. Antidepressant Actions of Ketamine: Potential Role of L-Type Calcium Channels. Vol. 34, *Chemical Research in Toxicology.* American Chemical Society; 2021. p. 1198–207.
  28. Matveychuk D, Thomas RK, Swainson J, Khullar A, MacKay MA, Baker GB, et al. Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Ther Adv Psychopharmacol.* janeiro de 2020;10:204512532091665.

29. del Porto JA, de Lacerda ALT. *Uso da Cetamina no Tratamento de Transtornos Psiquiátricos e Dor Crônica: Teoria e Prática*. Editora dos editores; 2019.
30. Domany Y, Bleich-Cohen M, Tarrasch R, Meidan R, Litvak-Lazar O, Stoppleman N, et al. Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression: Randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *British Journal of Psychiatry*. 1º de janeiro de 2019;214(1):20–6.
31. Murrough JW, Iosifescu D V, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial.
32. Lapidus KAB, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 15 de dezembro de 2014;76(12):970–6.
33. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Focus (Madison)*. abril de 2020;18(2):236–43.
34. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression.
35. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry*. 15 de setembro de 2016;80(6):424–31.
36. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*. 1º de agosto de 2016;173(8):816–26.
37. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47:351–4.

## APÊNDICE A – Estratégia de busca

Base de dados	Termos de busca	Resultados	Data da busca
<b>MEDLINE</b>	"Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] AND "Ketamine"[Mesh] OR "Esketamine" [Supplementary Concept] AND ("depressive disorder, treatment resistant"[MeSH Terms] AND ("Ketamine"[MeSH Terms] OR "Esketamine"[Supplementary Concept])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	93	22/10/22
<b>EMBASE</b>	<p><b>#1</b> ('ketamine'/exp OR '2 (2 chlorophenyl) 2 (methylamino) cyclohexanone' OR '2 (2 chlorophenyl) 2 (methylamino) cyclohexanone hydrochloride' OR '2 (2 chlorophenyl) 2 methylaminocyclohexanone' OR '2 (methylamino) 2 (2 chlorophenyl) cyclohexanone' OR '2 (ortho chlorophenyl) 2 (methylamino) cyclohexanone' OR '2 (ortho chlorophenyl) 2 methylaminocyclohexanone' OR '2 (ortho chlorophenyl) 2 methylaminocyclohexanone hydrochloride' OR '2 methylamino 2 (2 chlorophenyl) cyclohexanone' OR '2 ortho chlorophenyl 2 methylaminocyclohexanone' OR 'anesject' OR 'calipsol' OR 'calypsol' OR 'ci 581' OR 'ci581' OR 'cl 369' OR 'cl369' OR 'cn 52, 372 2' OR 'cn 52372 2' OR 'cn 523722' OR 'cn52, 372 2' OR 'cn52372 2' OR 'cn523722' OR 'ereska' OR 'imalgene' OR 'kalipsol' OR 'katamine' OR 'keta-hameln' OR 'ketaject' OR 'ketalar' OR 'ketalin' OR 'ketamax' OR 'ketamine' OR 'ketamine hcl' OR 'ketamine hydrochloride' OR 'ketaminol vet' OR 'ketanest' OR 'ketased' OR 'ketaset' OR 'ketaved' OR 'ketavet' OR 'ketmin' OR 'ketoject' OR 'ketolar' OR 'narkamon' OR 'narketan' OR 'pmi 100' OR 'pmi 150' OR 'pmi100' OR 'pmi150' OR 'sls 002' OR 'sls002' OR 'soon-soon' OR 'tekam' OR 'tur 002' OR 'tur002' OR 'velonarcon' OR 'vetalar' OR 'esketamine'/exp OR 'am 101' OR 'am101' OR 'esketamine' OR 'esketamine hydrochloride' OR 'falkieri' OR 'jnj 54135419' OR 'jnj 5419' OR 'jnj54135419' OR 'jnj5419' OR 'ketanest s' OR 'keyzilen' OR 'pg 061' OR 'pg061' OR 's ketamin' OR 's ketamine' OR 's-ketamin' OR 'spravato' OR 'vesierra') AND ('treatment resistant depression'/exp OR 'depressive disorder, treatment-resistant' OR 'treatment resistant depression' OR 'treatment resistant depressive disorder' OR 'treatment-resistant depressive disorder' OR 'treatment-resistant major depression')</p> <p><b>#2</b> 'randomized controlled trial'/de</p> <p><b>#1 AND #2</b></p>	169	22/10/22

<b>Cochrane Library</b>	<p>#1 MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant]</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Ketamine]</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	<p>128</p>	<p>22/10/22</p>
<b>Scopus</b>	<p>TITLE-ABS-KEY ( ( "Esketamine" OR "Kataved" OR "S-Ketamine" OR "(S)-2-(o-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone" OR "L-Ketamine" OR "(-)-Ketamine" OR "Spravato" OR "am 101" OR "am101" "esketamine hydrochloride" OR "falkieri" OR "jnj 54135419" OR "jnj 5419" OR "jnj54135419" OR "jnj5419" OR "ketanest s" OR "keyzilen" OR "pg 061" OR "pg061" OR "s ketamin" OR "s ketamine" OR "vesierra" ) AND ( "Depressive Disorder, Treatment Resistant" OR "Depressive Disorders, Treatment-Resistant" OR "Disorder, Treatment-Resistant Depressive" OR "Disorders, Treatment-Resistant Depressive" OR "Treatment-Resistant Depressive Disorder" OR "Treatment-Resistant Depressive Disorders" OR "Refractory Depression" OR "Depression, Refractory" OR "Depressions, Refractory" OR "Refractory Depressions" OR "Therapy-Resistant Depression" OR "Depression, Therapy-Resistant" OR "Depressions, Therapy-Resistant" OR "Therapy Resistant Depression" OR "Therapy-Resistant Depressions" OR "Treatment Resistant Depression" OR "Depression, Treatment Resistant" OR "Depressions, Treatment Resistant" OR "Resistant Depression, Treatment" OR "Resistant Depressions, Treatment" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "controlled trial, randomized" OR "randomised controlled study" OR "randomised controlled trial" OR "randomized controlled study" OR "trial, randomized controlled" ) )</p>	<p>21</p>	<p>23/10/22</p>