



CURSO DE MEDICINA

ANA JÚLIA GENTIL BITTENCOURT DE OLIVEIRA

EFICÁCIA DO USO DE CETAMINA E ESCETAMINA POR DIFERENTES VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO PARA PACIENTES COM DEPRESSÃO REFRATÁRIA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

SALVADOR-BA

2024

ANA JÚLIA GENTIL BITTENCOURT DE OLIVEIRA

EFICÁCIA DO USO DE CETAMINA E ESCETAMINA POR DIFERENTES VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO PARA PACIENTES COM DEPRESSÃO REFRATÁRIA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de
Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina
e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de
Medicina.

Orientador(a): Ravel Silva Borges

Co-orientador(a): Iura Gonzalez Nogueira Alves

SALVADOR-BA

2024

AGRACEDIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Patrícia Gentil e Jair Bittencourt, por me proporcionarem a realização do sonho que é cursar medicina e por sempre acreditarem em mim. Ao meu irmão, Luís Felipe Bittencourt, por também jamais deixar de ser meu suporte, e a minha avó, Antonieta Maria Damorin, por todas as suas orações.

Agradeço ao meu noivo, João Pedro Marinho, por ser a minha maior torcida e o maior responsável por me incentivar a superar qualquer adversidade. Obrigada por todo amor e por estar ao meu lado em qualquer situação. É um prazer finalizar mais um ciclo ao seu lado.

Agradeço aos meus amigos por todo incentivo durante o processo, ter o apoio de vocês fez toda diferença.

Por fim, agradeço aos meus orientadores, Ravel Borges e Iura Gonzalez, por terem aceitado o desafio de executar este trabalho ao meu lado. Em especial, agradeço a minha tutora Carolina Aguiar, por ter sido um fiel ponto de suporte e por ter acreditado em mim desde o começo.

RESUMO

Introdução: A Depressão Resistente ao Tratamento (TRD) é uma condição grave, de difícil manejo clínico, que, atualmente, tem a cetamina como uma das principais opções terapêuticas. Esse fármaco é um antagonista do receptor NMDA, que também atua sobre os receptores opioides e transportadores de monoaminas. Para fins antidepressivos, a cetamina pode ser administrada por diversas vias de aplicação, ainda não estando bem estabelecida uma via preferencial para tal finalidade. **Objetivos:** Avaliar a viabilidade do efeito antidepressivo entre as vias de aplicação da cetamina/escetamina no tratamento da depressão refratária.

Descrever e quantificar os efeitos adversos e efeitos colaterais mais associados com cada via de aplicação do medicamento. **Métodos:** Uma busca estratégica no Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, Scielo e BVS foi conduzida em busca de ensaios clínicos duplo-cego randomizados, que utilizassem a cetamina no tratamento da TRD. Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA e dados de eficácia e tolerância/segurança foram analisados. **Resultados:** Dos 778 estudos encontrados, 55 foram incluídos nesta revisão. A maioria deles utilizava a via intravenosa como meio de administração da cetamina, atribuindo a ela os resultados mais robustos de eficácia e segurança. A segunda via com mais artigos encontrados foi a intranasal, enquanto as vias subcutânea, oral e intramuscular evidenciaram uma escassez grande de ECR sobre o tema. **Conclusão:** Embora a eficácia da cetamina tenha sido comprovada em todas as vias de apresentação analisadas, há evidências mais robustas para as vias intranasal e intravenosa. Além disso, a presença de efeitos adversos foi constatada em todas as vias, mesmo que em diferentes proporções.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo, Resistente ao Tratamento. Depressão Refratária. Depressão Resistente ao Tratamento. Cetamina. Escetamina.

ABSTRACT

Introduction: Treatment-Resistant Depression (TRD) is a severe condition, difficult to manage clinically, with ketamine currently being one of the main therapeutic options. This drug is an NMDA receptor antagonist that also acts on opioid receptors and monoamine transporters. For antidepressant purposes, ketamine can be administered through various routes of application, with no preferential route being well established for this purpose yet. **Objectives:** To evaluate the feasibility of the antidepressant effect across the different administration routes of ketamine/esketamine in the treatment of refractory depression. To describe and quantify the adverse effects and side effects most associated with each administration route of the drug. **Methods:** A strategic search in PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Scielo, and BVS was conducted to find double-blind randomized clinical trials using ketamine in the treatment of TRD. This systematic review followed PRISMA guidelines, and data on efficacy and tolerance/safety were analyzed. **Results:** Out of 778 studies found, 55 were included in this review. Most of them used the intravenous route for ketamine administration, attributing the most robust efficacy and safety results to it. The second most common route found in the articles was intranasal, while subcutaneous, oral, and intramuscular routes showed a significant lack of RCTs on the subject. **Conclusion:** Although ketamine's efficacy was demonstrated across all administration routes analyzed, there is more robust evidence for the intranasal and intravenous routes. Additionally, adverse effects were present across all routes, though in different proportions

Keywords: Depressive Disorder, Treatment-Resistant. Refractory Depression. Treatment Resistant Depression. Ketamine. Esketamine.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 OBJETIVOS	7
2.1 Geral	7
2.2 Específico	7
3 RACIONAL TEÓRICO	8
4 METODOLOGIA	15
4.1 Estratégia de Busca	15
4.2 Critérios de inclusão e exclusão	15
4.3 Identificação e Seleção de Estudos	15
4.4 Extração de Dados	16
5 RESULTADOS	17
5.1 Resultados de Eficácia	25
5.2 Resultados de Segurança	27
6 DISCUSSÃO	33
7 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

A Depressão Resistente ao Tratamento (TRD, do inglês “Treatment Resistent Depression”) é uma condição clínica de extremo sofrimento para o paciente, que apresenta uma significativa prevalência no mundo^{1,2}. Esse diagnóstico tem sido um fardo para o médico e para o paciente, haja vista que o doente fica submetido a um estado de depressão que não consegue ser revertido pela aplicação do método terapêutico tradicional. Portanto, esse quadro merece ampla atenção, uma vez que os seus desfechos podem ser bastante preocupantes³.

Embora existam diversos medicamentos antidepressivos consolidados no mercado e na prática clínica, muitos pacientes não respondem nem à primeira medicação, nem a sucessivas tentativas⁴, e é justamente o quadro de refratariedade a pelo menos duas classes de antidepressivos, com ajuste de doses, por pelo menos 6 semanas que define a depressão resistente ao tratamento (TRD). Porém, esse conceito ainda não é um consenso, o que torna a real prevalência da TRD imprecisa, podendo variar de 12-55% a depender da definição empregada.^{2,5}

A Depressão Resistente ao Tratamento é uma doença bastante onerosa, gerando gastos significativamente maiores que a Depressão Não-Resistente ao Tratamento aos sistemas de saúde. Esses custos são relativos à prática ambulatorial e à maior probabilidade que paciente com TRD apresentam de serem hospitalizados. Além desses gastos, a TRD pode ser considerada responsável pelo levantamento de custos indiretos, uma vez que a capacidade de contribuição socioeconômica dos pacientes e de seus familiares tende a reduzir. Porém, essa mensuração ainda não foi devidamente realizada.⁵

Diante da ampla problemática acerca da Depressão Resistente ao Tratamento, tratamentos alternativos começaram a ser desenvolvidos. Nesse sentido, a aplicação da cetamina, um anestésico amplamente consolidado na prática clínica, como fármaco antidepressivo, passou a ser estudado nos últimos anos⁶. Desde então, diversos ensaios clínicos testaram a eficácia desse fármaco como uma alternativa terapêutica para a TRD, apresentando resultados satisfatórios.

O cenário científico atual já consta com uma variedade significativa de dados acerca da eficácia e da aplicação terapêutica da cetamina, porém, ainda há uma ampla lacuna de sistematização

no que tange as diferentes variáveis que circundam a aplicabilidade prática da cetamina e das suas vias de aplicação, uma vez que poucos estudos abordando as diferentes vias de administração e suas características em diferentes grupos foram executados. Sendo assim, faz-se necessário não apenas analisar as diferentes variáveis acerca das vias de administração da cetamina, como também investigar se ela se apresenta de forma distinta em determinados grupos (bipolares x unipolares; adultos x crianças e adolescentes; entre outros). Essa investigação é imprescindível para a prática clínica, pois é de fundamental importância que o profissional de saúde tenha clareza no processo decisório da prescrição, uma vez que o ato prescritório é extensamente impactante na vida do paciente e depende de uma ampla análise das variáveis que acompanham o tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar e sistematizar os efeitos das diferentes vias de aplicação da cetamina no tratamento da depressão refratária.

2.2 Específicos

Avaliar a viabilidade do efeito antidepressivo entre as vias de aplicação da cetamina/escetamina no tratamento da depressão refratária.

Descrever e quantificar os efeitos adversos e efeitos colaterais mais associados com cada via de aplicação do medicamento.

3 RACIONAL TEÓRICO

3.1 Depressão Resistente ao Tratamento (DRT)

A Depressão Resistente ao Tratamento é uma condição clínica presente dentro do espectro do Transtorno Depressivo Maior⁷. Sua definição exata ainda não é um consenso amplo no âmbito da psiquiatria, porém, a mais utilizada atualmente é a definição de TRD aceita pelo FDA (US Food and Drug Administration) e pela EMA (the European Medicines Agency), que afirma se tratar da falha ao tratamento com dois ou mais regimes de antidepressivos, adequados em dose, duração e adesão do paciente.⁸ Alguns modelos de estratificação para definir a Depressão Resistente ao Tratamento foram criados ao longo dos anos, porém a determinação de qual deles é o de melhor aplicação prática ainda não está bem definido.⁹ Uma alternativa interessante para se ter um melhor parâmetro dessa definição é o Modelo de estadiamento do Massachusetts General Hospital (Massachusetts General Hospital Staging model - MGH-s, 2003). Esse modelo foi publicado em 2003 e faz a estratificação acerca de uma pontuação obtida de acordo com as possibilidades de refratariedade experimentadas pelo paciente, funcionando da seguinte forma: se o paciente não responde a uma dose adequada de um antidepressivo por pelo menos 6 semanas, ele recebe 1 ponto (para cada medicamento que experimentar); para cada otimização de dose, otimização de duração, aumento ou combinação de fármacos, ele recebe 0,5 pontos; se o paciente é submetido a ECT, ele ganha 3 pontos na pontuação total.⁹ Assim, quanto maior a sua pontuação, maior a gravidade da resistência da depressão, o que na prática pode significar a necessidade de buscar alternativas para o tratamento do transtorno.

Para além das definições, sabe-se que o Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição capaz de gerar sofrimento extremo para o paciente, inclusive prejudicando seu funcionamento social e ocupacional¹⁰. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 264 milhões de pessoas no mundo sofrem com a depressão.¹¹ e ela é a terceira principal causa de incapacidade no mundo¹². Infelizmente, não é incomum que esse paciente apresente ideação e/ou comportamento suicida¹⁰, o que chama atenção para a enorme necessidade de uma intervenção rápida e eficaz no seu quadro. Nesse sentido, os pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento são extremamente delicados, uma vez que não respondem a terapias convencionais e são difíceis alvos de manejo. Diante da enorme perda de saúde e risco de vida associada ao quadro, é essencial que novas alternativas terapêuticas à TDM sejam estudadas.

Ademais, a problemática relativa ao Transtorno Depressivo Maior (TDM) não se restringe apenas ao âmbito da saúde, pois devido ao comprometimento social e ocupacional associado, o fardo econômico que acompanha o transtorno é imenso. Sendo que, os gastos não são apenas relativos aos recursos de saúde, mas também ao dano à produtividade do acometido e à toda cadeia produtiva que o acompanha¹³. Ainda, os pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais e que podem ser compreendidos como dentro do espectro da TRD, segundo algumas definições, acarretam custos adicionais ao sistema.^{14,15} No mundo, estima-se que o gasto com os transtornos de ansiedade e depressão ultrapassem 1 trilhão de dólares¹⁶ e, embora seja um investimento que gera retorno¹⁷, é preciso garantir que os recursos sejam alocados de forma inteligente.

Em decorrência da alta prevalência da TDM na população mundial, que já configura mais de 300 milhões de pessoas afetadas no mundo¹⁸, o montante total dos gastos com o Transtorno Depressivo Maior é elevado, porém ainda se faz menor do que necessário¹⁷. No que tange a Depressão Resistente ao Tratamento (embora sua definição não seja tão bem estabelecida), estima-se que sua prevalência entre as pessoas que utilizam antidepressivos corresponda a cerca de 30%, enquanto na população geral esse número varia de 6-55%.⁵ No Brasil, a prevalência da TRD definida por um estudo observacional multicêntrico foi de 40,4%.¹⁹

Essa alta prevalência da TRD no Brasil e no mundo pode estar associada ao fato de que muitos pacientes não respondem à terapia antidepressiva convencional. Uma média de 40-50% dos pacientes com Depressão Unipolar que fazem o uso de um antidepressivo aprovado não apresentam uma resposta satisfatória.²⁰

A falha à responsividade pode estar associada a diversos fatores, incluindo a não tolerância a efeitos adversos, erros diagnósticos, ausência de confiança no médico prescritor e psicoeducação acerca do diagnóstico e do tratamento mal estabelecida.²¹ Sendo assim, é necessário investigar a gênese da irresponsividade e analisar como proceder com o manejo terapêutico caso-a-caso.

Existem algumas opções terapêuticas para o manejo da Depressão Resistente ao Tratamento. Uma das alternativas para o tratamento do quadro é a instituição de uma terapia adjunta, isto é, a introdução de um fármaco não-antidepressivo à terapia anti-depressiva de base, sendo as principais opções de associação o lítio, a triiodotironina (T3) e antipsicóticos de segunda

geração.⁷ Outra possibilidade para o manejo do quadro é a combinação de antidepressivos ou a troca da classe do antidepressivo em uso⁷. A maioria dos pacientes com TRD estará em uso de inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRSN), a agomelatina, a bupropiona e a mirtazapina, pois são considerados as opções terapêuticas de primeira linha para o transtorno depressivo maior.²² Para instruir a conduta do médico acerca de qual estratégia terapêutica para manejo da TRD ele decidirá aplicar, existem guidelines, como o CANMAT e o NICE, que orientam o que fazer diante da irresponsividade ao tratamento⁷. Um outro fator importante de se considerar diante da resistência ao tratamento é a abordagem psicoterapêutica, uma vez que a psicoterapia contribui para uma melhora dos sintomas depressivos e existem algumas abordagens comprovadamente mais efetivas que outras, a depender do quadro do paciente.⁷ Portanto, é necessário avaliar e garantir que a abordagem psicoterápica do paciente esteja devidamente adequada.

Ainda sobre o manejo da TRD, diante da falha das alternativas supracitas, existe a possibilidade de realização da estimulação cerebral como alternativa terapêutica, que embora não seja uma opção de primeira linha, nessas circunstâncias passa a ser considerada.⁷ Nesse espectro estão incluídas a Terapia Eletroconvulsiva (ECT), Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), Magnetoconvulsoterapia, Estimulação Cerebral Profunda e Estimulação do Nervo Vago (VNS). E dentre as novas terapias que estão sendo investigadas, além dos alucinógenos, como psilocibina, e dos anti-inflamatórios, está a Cetamina.⁷

3.2 Cetamina

A utilização da cetamina como opção terapêutica para o Transtorno Depressivo Maior, sobretudo, nos casos de Depressão Resistente ao Tratamento tem se mostrado muito efetiva, com boas taxas de resposta e rápida ação.²³

A Cetamina é um composto sintético quiral derivado da arilciclohexilamina e análogo estruturalmente a fenciclidina²⁴. Originalmente, foi sintetizado com o objetivo servir como um composto de semelhantes propriedades anestésicas, porém de ação mais curta que a fenciclidina.²⁵ Paralelamente ao desenvolvimento dos estudos da cetamina como opção de anestésico, a potencial aplicação desse composto como terapia para diferentes condições já estava sendo considerada.²⁴ Porém, foi apenas nos anos 2000 que foi publicado o primeiro

estudo placebo controlado sugerindo o potencial antidepressivo da cetamina²³. Então, a partir de sua publicação, novos ensaios clínicos acerca do tema começaram a ser desenvolvidos.

Se tratando da apresentação molecular desse fármaco, é preciso elucidar que existem dois enantiômeros desse composto, a escetamina (S-cetamina) e a arcetamina (R-cetamina). O que é conhecido como “cetamina” é a mistura racêmica dos dois enantiômeros.²⁴ A forma comercial mais disponível de cetamina é a mistura equimolar dos dois enantiômeros, porém, a aplicação individual de cada um dos enantiômeros também vem sendo investigada²⁴. Isso porque, embora as duas formas apresentem mesma fórmula molecular, algumas propriedades de cada composto podem ser distintas. Tanto a S-cetamina, quanto a R-cetamina possuem rápidos efeitos antidepressivos²⁶, porém algumas diferenças entre elas estão começando a ser estudadas²⁴. Por exemplo, algumas evidências constataram que a escetamina apresenta de 3-4 vezes mais afinidade pelo receptor de NDMA que a arcetamina²⁷, e que a R-cetamina pode apresentar um efeito antidepressivo mais potente e com menos efeitos colaterais^{28,29}. Todavia, as evidências que fazem essas sugestões são limitadas, o que significa que ainda não existem estudos suficientes para garantir essas diferenciações.

A cetamina é considerada um antagonista não competitivo no receptor de N-metil D-Aspartato (NMDAr), que tem como seu ligante endógeno o glutamato. A farmacologia dessa substância não é tão simples, uma vez que ela também é capaz de interagir com outros receptores, além dos glutamatérgicos, incluindo os receptores GABAérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e opioides.²⁴ Essa interação, por sua vez, não acontece com todos os receptores na mesma intensidade. As interações mais fortes da cetamina e dos seus metabólitos são com o NDMAr, com os receptores nicotínicos da acetilcolina e com os receptores D2 da dopamina.³⁰

Existem diferentes explicações capazes de justificar o efeito antidepressivo da cetamina. Uma delas é pautada na interferência que a Cetamina exerce sobre a neuroplasticidade cerebral. A neuroplasticidade já é compreendida como um dos mecanismos fisiopatológicos capazes de levar a manutenção de sintomas depressivos¹¹, e pode ser simplificada como a capacidade do cérebro de mudar de forma, fortalecendo ou enfraquecendo ligações sinápticas. Sendo assim, o glutamato e a neuroplasticidade estão intimamente ligados, uma vez que sua ação como neurotransmissor estimulador integra uma infinidade de circuitos cerebrais. Nesse sentido, a ação da cetamina se dá inibindo a ativação glutamatérgica pelo receptor NDMA em neurônios pós-sinápticos secretores de neurotransmissores inibitórios no sistema nervoso central. Isso

significa que o polo da inibição que contrabalança determinados circuitos no SNC estará suspenso, permitindo que a atividade excitatória neles prevaleça, estabelecendo um novo padrão de atividade elétrica. E é justamente esse novo padrão, que tende a ser fortalecido e consolidado, em determinados circuitos cerebrais, sobretudo no Córtex Pré-Frontal (CPF), que configura a neuroplasticidade antidepressiva que se procura. Sendo assim, podemos categorizar a ação da cetamina sob a neurotransmissão glutamatérgica em duas: uma ativação aguda da neurotransmissão do glutamato no Córtex Pré-Frontal (conhecida como “surto” de glutamato”) e uma ativação mais prolongada, configurando um aumento sustentado na conectividade neuronal do CPF.³¹ Esse “surto de glutamato”, que é na verdade um padrão agudo de disparo elétrico, é capaz de evocar a liberação do Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), o qual exerce papel importante na constituição da neuroplasticidade. O BDNF se liga ao receptor TrkB e induz uma série de alterações celulares favoráveis a neuroplasticidade, incluindo a expressão de novos receptores glutamatérgicos, tornando os neurônios mais sensíveis a estímulos, e a formação de novas conexões com outros neurônios. E é justamente essa ação do BDNF que permite que o novo padrão de ativação glutamatérgica gerado pela cetamina seja de fato consolidado, e que corresponde a sua ação mais prolongada.

Além da ação da cetamina na neuroplasticidade cerebral, realizada pela antagonização do NDMA e pela ação do BDNF, ela exerce um efeito antidepressivo através do Sistema Opióide Endógeno. A cetamina pode se ligar a diferentes receptores opióides, quando metabolizada em hidroxinorcetamina. Esse metabólito possui uma afinidade pelo receptor opióide μ (MOR) e κ (KOR)^{32,33}, o que justifica mais uma forma de atuação antidepressiva da droga, haja vista que alguns receptores opióides exercem certo controle acerca de diferentes processos relativos ao humor.³⁴ Dessa forma, os mecanismos de ação antidepressivos da cetamina podem ser resumidos na ativação de dois sistemas, o sistema glutamatérgico e o sistema opióide endógeno, porém ainda há controvérsias acerca de qual deles tem a ação prevalente na geração dos efeitos antidepressivos de curto e longo prazo da cetamina.

3.3 Principais Vias de Administração

Os efeitos antidepressivos da cetamina são obtidos em doses subanestésicas, que variam de 0,2-0,5 mg/kg.³⁵ Sua aplicação terapêutica para depressão pode ocorrer através de diferentes vias de administração, uma vez que a cetamina é um composto solúvel em lipídios e em água³⁶.

Se tratando da aplicação da cetamina na terapêutica da depressão, as principais vias associadas são as vias intravenosa (IV), intramuscular (IM), oral, intranasal, sublingual e subcutânea (SC).

Um dos pilares estudados na farmacocinética é a via de administração do fármaco, uma vez que ela influencia diretamente na biodisponibilidade e ação do composto. Sendo assim, é previsível que diferenças sejam observadas na administração da cetamina a partir de diferentes vias. A biodisponibilidade da cetamina oral, por exemplo, é menor que das outras vias³⁷, correspondendo a 16-29% e atingindo sua concentração máxima em 20-120 minutos.^{38,39} Essa biodisponibilidade aumenta de 24-30% quando a cetamina é administrada de forma sublingual.^{38,40} Já a via intranasal parece apresentar uma biodisponibilidade considerável, variando de 45-50%^{41,42}, porém são as vias subcutânea, intramuscular e intravenosa que mais se destacam nesse sentido, chegando a se esperar uma biodisponibilidade praticamente completa na administração dessas vias.³⁷ A biodisponibilidade da via intramuscular chega a 93% e sua concentração máxima no sangue é atingida em 5 a 30 minutos da administração.³⁸

A via intravenosa é a que mais foi investigada em ensaios clínicos até os dias de hoje²⁴ e é considerada a via “ótima” de administração⁴³, uma vez que apresenta biodisponibilidade de 100%.²⁴ Porém, mesmo com esse título, nem ela sempre será a via preferencial, já que também apresenta limitações e acaba sendo inoportuna em determinadas circunstâncias, como diante de crianças, obesos e pacientes emergenciais.⁴³ Para pacientes combativos, por exemplo, a via intramuscular torna-se uma escolha mais atrativa que as outras, devido a sua maior facilidade de administração e rápido efeito³⁸. Comparando as vias intramuscular e intravenosa, a IM pode acabar sendo dolorosa após aplicação,⁴³ além de estar associada a um maior risco de vômitos.⁴⁴ A via intranasal, por sua vez, vem sendo considerada atrativa, por apresentar uma boa biodisponibilidade e ser menos invasiva para o paciente⁴² e, por isso, tem se disseminando cada vez mais.

Em se tratando dos efeitos adversos relativos à aplicação da cetamina, embora haja peculiaridades de cada via, alguns desses efeitos podem ser observados em todas elas. Os efeitos adversos podem ser agrupados como psiquiátricos, psicomiméticos, cardiovasculares, neurológicos, cognitivos e “outros”.⁴⁵ O efeito psiquiátrico agudo mais comum é a ansiedade, mas também podem ser experienciadas agitação, irritabilidade, alterações de humor, pensamentos incomuns, pânico e apatia.⁴⁵ Entre os psicomiméticos, que compreendem apenas alterações agudas, o efeito adverso mais comum foi a dissociação⁴⁵, que muitas vezes acaba não sendo tolerada pelos pacientes. A via mais associada a esse tipo de efeito adverso é a IV.⁴⁵ No âmbito cardiovascular, foi identificadas alterações na pressão arterial (PA), na frequência

cardíaca (FC), presença de palpitações ou arritmias, dores no peito e tontura em pé, sendo o aumento da PA e da FC os efeitos mais comumente apresentados.⁴⁵ A maioria deles também se relaciona ao momento da infusão IV de cetamina ou o momento logo após a sua ocorrência.⁴⁵ Dos efeitos neurológicos, os que são apresentados com maior frequência são a dor de cabeça e a tontura.⁴⁵ É possível observar também o comprometimento da memória, ou até a sua perda, confusão e deficiência cognitiva.⁴⁵

Logo, vantagens e desvantagens podem ser observadas em cada uma das vias, sendo de extrema valia a sistematização de todas essas informações, que, até então, encontram-se disseminadas.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada seguindo as diretrizes preconizadas pelo protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).⁴⁶

4.1 Estratégia de Busca

Os estudos foram coletados por meio das bases de dados como Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, Scielo e BVS. As buscas nas bases de dados referidas foram realizadas através de termos obtidos a partir do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS). Foi considerada a estratégia PICOS, em que o “P” se refere ao paciente com depressão resistente ao tratamento, o “I” diz respeito a cetamina e escetamina por diferentes vias de administração, o “C” corresponde a comparação que será realizada com o placebo, enquanto o “O” leva em consideração os desfechos primários e secundários do estudo e o “S” contempla os ensaios clínicos. Diante da aplicação da estratégia na plataforma MeSH, obteve-se como termos principais, “Depressive Disorder, Treatment-Resistant” e “Ketamine” e “Esketamine”. Sendo “Esketamine” um conceito suplementar. Na plataforma DeCS, o “P” principal corresponde a “Depressive Disorder, Treatment-Resistant” o “I” a “Ketamine”, sem conceitos suplementares.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os estudos selecionados para a revisão sistemática terão como base ensaios clínicos controlados e randomizados que comparem o uso da cetamina oral, intravenosa, intranasal, submucosa e intramuscular com placebos, sem restrição de ano de publicação e idioma. Serão incluídos ensaios clínicos duplo-cegos randomizados e não serão considerados ensaios pré-clínicos, ensaios clínicos não publicados ou em andamento. Outros estudos como relato de caso serão excluídos. Não haverá restrição por ano de publicação e idioma.

4.3 Identificação e Seleção de Estudos

Os estudos serão selecionados por dois autores separadamente, que aplicarão a estratégia de busca e a seleção baseada em título e resumo. Em seguida, os estudos previamente selecionados serão avaliados conforme os critérios de inclusão e, na sequência, os artigos selecionados serão comparados, e um terceiro pesquisador será consultado, em caso de discordância.

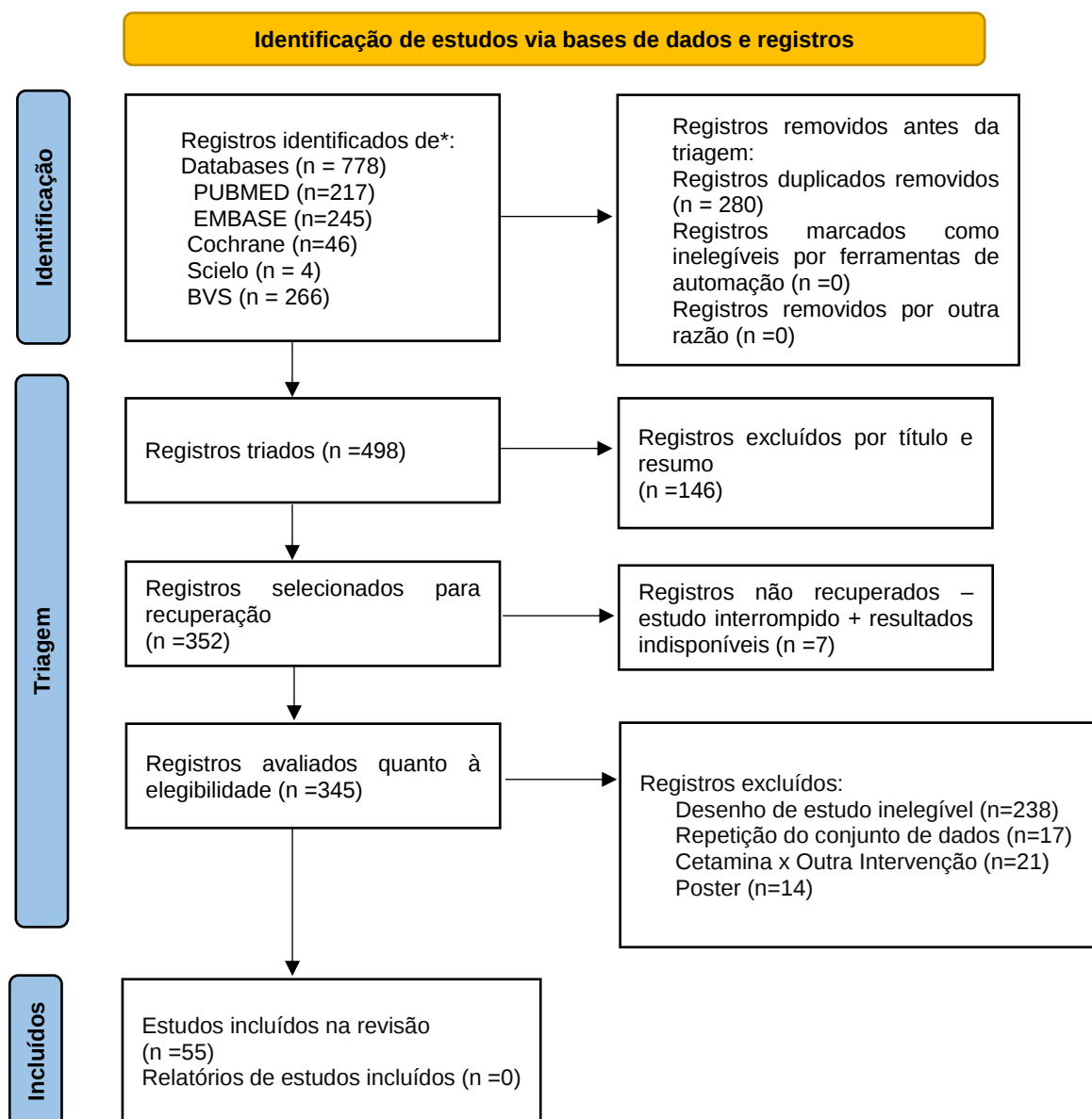
4.4 Extração de Dados

Os autores utilizarão formulários padrão de extração de dados adaptados do modelo Cochrane Collaboration 13 para extração de dados, considerando os seguintes critérios: título, ano de publicação, diário, tamanho da amostra, data, origem do estudo, autores, vias de administração, quantidade de medicação aplicada, escala utilizada, resultados, efeitos colaterais, custo-efetividade, tempo de pousio e perda de seguimento. O extrato dos dados juntamente com os resultados dos desfechos analisados serão obtidos e posteriormente organizados e resumidos para registro em planilha Excel.

5 RESULTADOS

778 artigos foram encontrados a partir de cinco bases de dados distintas. Após a triagem, 55 artigos foram selecionados atendendo aos critérios de inclusão pré-definidos (figura 1).

Figura 1: Fluxograma PRISMA



Entre eles, constam ensaios clínicos que utilizaram diferentes vias de aplicação para cetamina, incluindo: 1 artigo utilizando a via intramuscular (IM), 2 utilizando a via subcutânea (SC), 3 utilizando a via oral (VO), 12 utilizando a via intranasal (IN), 38 utilizando a via intravenosa (IV) e 1 que utiliza 3 vias (IM, IV e SC). Do total dos ensaios clínicos selecionados, 15 são estudos crossover e 40 são em grupos paralelos, estando entre eles 16 análises secundárias.

Tabela 1: Características gerais dos estudos

Estudo	País	Pacientes			Intervenção			Desfechos	Resultados
		N analisa do	Idade media / N feminino	Diagnóstico	Placebo	Cetamina	Via		
M. Colla <i>et al.</i> (2024) ⁴⁷	Suíça	27	47,6 anos / 14	Episódio depressivo maior + MADRS ≥ 19 pontos +resistência ao tratamento	Não especificado	Cetamina racêmica (160 e 240mg/dia)	Oral	MADRS (dias 1,2,4,7,11,15); contagem de glóbulos brancos; análise de tolerabilidade e segurança (EA; SSF-II, DSS-4, PA, FC).	Redução da MADRS no 15° dia foi significativa para todos os grupos. Em relação ao placebo, KET01 160 não apresenta diferença significativa, KET01 240 apresenta diminuição não estatisticamente significativa, mas clinicamente relevante.
Paul Glue <i>et al.</i> (2024) ⁴⁸	Austrália e Nova Zelândia	25	32 anos / 12	TDM TRD. Transtornos do espectro de ansiedade comórbidos autorizados	Fentanil 50 mcg	Cetamina racêmica 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg	IM	MADRS e HADS (60 e 120 min e dias 1,3 e 5); Segurança e tolerabilidade (BPIC, CADSS, eventos adversos); Cognição.	Redução da HADS para ansiedade e depressão foi maior para ambas as doses de cetamina. Para depressão a duração da resposta foi maior para 1 mg/kg, enquanto para ansiedade os perfis de resposta foram semelhantes. Efeitos significativos de tempo, tratamento e interação tratamento por tempo foram estabelecidos para depressão e ansiedade.
Colleen Loo <i>et al</i> (2023) ⁴⁹	Austrália e Nova Zelândia	Coorte 1-68; Coorte 2- 106	Coorte 1: 47,05 anos/ 17 Coorte 2: 45,35 anos / 41	TDM ≥ 3m; TRD	Midazolam Coorte 1 - 0.025 mg/kg; Coorte 2 - 0.025–0.045 mg/kg	Cetamina: coorte 1 - 0.5 mg/kg (fixa); coorte 2 - 0.5–0.9 mg/kg (flexível)	SC	MADRS, HADS, CSSRS, CGI-I, CGI-S, AQoL-8D, HAM-A (3–4 dias pós 4 sem); CADSS e BPRS (60 e 120min); FC e PA (15,60 e 120min).	Não houve diferença estatisticamente significativa para MADRS ≤ 12 em nenhuma coorte, enquanto para MADRS ≤10, redução ≥50% na MADRS e média de mudança na MADRS entre os grupos houve diferença significativa apenas na coorte 2.
Marije E. Otto <i>et al</i> (2023) ⁵⁰	Holanda	16	26,8 anos / 53% do sexo feminino	TDM sem características psicóticas; HAMD-17 ≥18; TRD	Não especificado	Cetamina racêmica (0,5 mg/kg)	IV	MADRS (100min, 1 e 7 dias após infusão em ambas as visitas de tratamento e 14 dias após infusão da primeira visita).	A cetamina foi eficaz em reduzir a MADRS após 24h e 01 semana.
Gustavo C. Leal <i>et al</i> (2023) ⁵¹	Brasil	10	37 anos / 50% feminino	TDM sem características psicóticas; MADRS≥25; TRD	Solução salina	Arcetamina 0,5 mg/kg	IV	MADRS (60,120,240min, dias 1, 3 e 7); CGI-S; CGI-I; CADSS; SatO2; FC; PA; MOAA/S.	Modelo LME apresentou efeito principal do tempo, com contrastes post hoc mostrando diferença estatisticamente significativa apenas entre a linha de base e 3 dias pós-infusão. Não foi encontrado efeito principal significativo para tratamento, nem para interação tratamento e tempo. CGI-S e o CGI-I não mudaram significativamente ao longo do tempo.
Tung-Ping Su <i>et al</i> (2023) ⁵²	Taiwan	84	Cetamina: 34,26 anos; 28% do sexo feminino/ Placebo: 36,88 anos; 31% do sexo feminino	TDM TRD + IS proeminente	Midazolam 0,045 mg/kg	Cetamina 0,5 mg/kg	IV	MADRS (40,80,240 min e dias 2,3,5,7 e 14); PANSI e CSSRS-SS (240 min e dias 2,3,5, 7 e 14); EA.	Maior resposta ao tratamento no grupo cetamina, com efeito antidepressivo significativo (MADRS) até o dia 14. N significativamente maior de pacientes do grupo cetamina alcançou CSSRS-ISS = 0 do dia 2 ao 5. Efeito anti suicida significativo pela PANSI-NSI persistiu até o dia 7, mas não diferiu entre os grupos.
Gellan K. Ahmed <i>et al.</i> (2023) ⁵³	Egito	36	36,36 anos; 41,6% do sexo feminino	TDM resistente ao tratamento + risco de suicídio atual	50ml de Soro Fisiológico	0,5 mg/kg de cloridrato de cetamina	IV	HDRS (1sem) e SPS (90min). Parâmetros que melhoram o impacto da cetamina pesquisas de associação.	Diminuição significativa nos escores totais de HDRS e SPS no grupo cetamina. 2/3 dos pacientes no grupo da cetamina tiveram uma resposta parcial ou total pela HDRS, enquanto não houve respondedores no grupo do placebo.

Rebecca B. Price <i>et al.</i> (2022) ⁵⁴	EUA	154	34,26 anos; 97 sexo feminino (atribuído ao nascimento)	TDM(DSM-5); MADRS≥25; autoestima autorrelatada abaixo do normativo; pelo menos um ensaio adequado sem sucesso de um AD aprovado pela FDA (ATRQ)	Solução salina (50 mL de cloreto de sódio a 0,9%)	Cetamina(0,5 mg/kg) + ASAT or SHAM ASAT	IV	MADRS (dias 1,5, 12, 21 e 30); Implicit Association Test (IAT).	Cetamina reduziu os escores totais de depressão do MADRS no dia 1. Escores de depressão no grupo cetamina + ASAT permaneceram estáveis baixos durante a fase aguda de 30 dias.
Robyn R. Jones <i>et al.</i> (2022) ⁵⁵	Multicêntrico	702	TRANSFOR M-1 e 2: 46,1 anos / 379 TRANSFOR M-3: 70 anos / 85	TDM sem características psicóticas; TRD	“Placebo nasal spray”	TRANSFOR M-1 e 2 (56 e 84 mg); TRANSFOR M-3 (28,56 e 84 mg)	IN	MADRS (28ºdia) SDS; PHQ-9 and GAD-7; EA.	Não houve efeito sexual significativo ou interação tratamento por sexo para MADRS, SDS e PHQ-9. GAD-7 não demonstrou interação tratamento por sexo, mas o efeito sexo tendeu à significância.
Marijn Lijffijt <i>et al.</i> (2021) ⁵⁶	EUA	24	62,90 anos / 10	TDM recorrente ou crônico) resistente ao tratamento MADRS ≥ 27; QIDS-SR ≥ 14 e CGI-S ≥ 4	Midazolam (mid) 0,03 mg/kg	Cetamina (ket) a 0,1 mg/kg, 0,25 mg/kg ou 0,5 mg/kg	IV	MADRS do 7º dia; durabilidade da resposta antidepressiva em 28d e segurança e tolerabilidade.	16 participantes alcançaram uma resposta ao tratamento e a remissão no 7º dia (exceto um respondedor em uso de MID). KET 0,5 teve durabilidade de resposta superior. KET 0,5 apresentou alterações transitórias na escala CADSS, na PA e no pulso.
Nagahide Takahashi <i>et al.</i> (2021) ⁵⁷	Japão	184	43.4 anos; 47.5% do sexo feminino	Um único episódio depressivo (≥ 2 anos) ou TDM recorrente sem características psicóticas irresponsivo no episódio atual.	Spray placebo	Escetamina (28, 56 ou 84 mg)	IN	MADRS (7 e 28dias); resposta, remissão, CGI-S, SDS (28d); EAs, sinais vitais; testes laboratoriais; ECG; CADSS; MOAA/S; C-SSRS; BPRS+; PWC-20.	Pontuação total média do MADRS diminuiu em todos os grupos de tratamento. Melhora nos grupos escetamina em comparação com o grupo placebo não alcançou significância estatística. Melhora na CGI-S e na SDS em todos os grupos. Melhora na C-SSRS.
Carmem Schiwek <i>et al.</i> (2021) ⁵⁸	Bélgica	13	46,31 anos / 22 do sexo feminino	TDM, sem características psicóticas, ou TB I ou II em um episódio depressivo; HDRS≥17; TRD	Solução salina	Cetamina 0,5 mg/kg	IV	FC; RMSSD; HDRS (1dia) - "não-respondedores": redução<30%; "respondedores": redução≥30%.	6 respondedores e 7 não-respondedores.
Ella J. Daly <i>et al.</i> (2021) ⁵⁹	Multicêntrico	201	46,12 anos/ 85 sexo feminino	TDM sem características psicóticas; IDS-C≥34; TRD Transtornos de ansiedade comórbidos podem coexistir.	Spray nasal placebo	Escetamina (56 ou 84 mg)	IN	MADRS (dias 2, 8, 15, 22 e 28); eventos adversos relatados, CADSS.	Não houve interação significativa entre tratamento e ansiedade comórbida. A presença/ausência de ansiedade comórbida pareceu não estar relacionada com a incidência de dissociação.
Rachel Ochs-Ross <i>et al.</i> (2020) ⁶⁰	Multicêntrico	123	70 anos / 85	TDM recorrente sem características psicóticas; TRD	Spray nasal placebo	Escetamina em dose (28 mg, 56 mg ou 84 mg)	IN	MADRS, CGI-S, PHQ-9, SDS (28d); TEAEs; sinais vitais; CADSS; MOAA/S; BPRS; C-SSRS; Cogstate; HVLT-R; CGADR; PWC-20.	Alteração na MADRS (28d) não atingiu significância estatística. Resposta e remissão foram mais prevalentes no grupo escetamina.
Jéssica L. Reed <i>et al.</i> (2019) ⁶¹	EUA	57	35,15 anos / 35	Episódio depressivo atual sem sintomas psicóticos; TRD; MADRS≥ 20	Solução salina	Cetamina (0,5 mg/kg)	IV	MADRS; análise da neuroimagem (fmMRI; SPSS versão 24.0).	Os resultados mostraram uma interação significativa grupo-por-tempo-por-droga. Houve uma redução significativa nos escores MADRS até o dia do escaneamento após a infusão de cetamina, mas não após o placebo.
Naji C. Salloom <i>et al.</i> (2019) ⁶²	Multicêntrico	99	46 anos / 49	TDM em EDM pôr no mín. 8 sem. + TRD. Depressão ansiosa com TDM com HAMD-AS≥7.	Midazolam 0.045 mg/kg	Cetamina (0.1, 0.2, 0.5, 1.0 mg/kg)	IV	HAMD6; MADRS; CGI-S; CADSS.	Alteração da HAMD6 não foi significativamente diferente em indivíduos com depressão ansiosa comparado aos sem depressão ansiosa em uso de cetamina ou midazolam. Os resultados foram consistentes com CGI-S e MADRS.

Yoav Domany <i>et al.</i> (2018) ⁶³	Israel	40	38,3 anos / 15	TDM; MADRS $\geq$ 19, TRD no episódio atual	Solução salina	Solução de cetamina racêmica 50 mg/1 mL	Oral	Alteração na MADRS (40,240min e dias 3, 7, 14 e 21); remissão clínica (dia 21); resposta ao tratamento (dia 21); segurança.	Efeito significativo interação cetamina-tempo. Redução significativamente maior da MADRS (21°d) no grupo cetamina. Significativamente mais respondedores e remetentes no grupo da cetamina.
Verònic a Gálvez <i>et al.</i> (2018) ⁶⁴	Austrália	5	55,2 anos; 2 sexo feminino	Episódio depressivo maior unipolar; MADRS $\geq$ 20 por $\geq$ 3 meses; TRD atual	Cloridrato de midazolam 5mg/ml	Cloridrato de cetamina 200 mg/2 mL	IN	BPRS,item 1, YMRS, CADSS, FC, PA (20min, 4h); orientação (4h); funcionamento neuropsicológico (dias 2 e 3); PRISE,LFT,BPIC-SS(28d);concentrações plasmáticas (20min); MADRS, HAM-A, CGI-S, CGI-I, SF-12(2° e 3°dia).	Respondedores e remetentes em dois grupos, mas só no grupo cetamina a resposta se manteve após 1 mês.
Ella J. Daly <i>et al.</i> (2018) ⁶⁵	EUA, Bélgica	67	38 mulheres, 44,7 anos	TDM (DSM-IV), resposta inadequada $\geq$ 2 ADs (ATRQ), depressão moderada-grave (IDS)	Placebo intranasal	Escetamina (28, 56,84 mg)	IIN	MADRS (2h, dias 2, 8,9 e 15) / CGI-S e GAD-7 (dia 15); efeitos adversos; exames laboratoriais, exame físico; sinais vitais, CADSS e 4-Item BPRS-PS (2h).	Redução na média da MADRS do 1°-8° e do 8°-15° dia em todos os grupos, com maior magnitude nos grupos escetamina. 56 e 84mg demonstraram maior eficácia.
Tung-Ping Su <i>et al.</i> (2017) ⁶⁶	Taiwan	71	47,4 anos / 53	TDM recorrente sem características psicóticas; TRD	Solução salina	Cloridrato de R/S-cetamina (0,2 ou 0,5 mg/kg)	IV	HAMD (40, 80, 120, e 240 min e 1, 2, 3, 4, 5, 6, e 12 dias após infusão); BPRS; BDNF Val 66Met polymorphism/genotyping; plasma levels (40, 80, 120, e 240 min); PA, FC, pulso (10, 20, 30, 40, 80, 120, and 240 min).	Cetamina 0,5mg/kg significativamente melhor que o placebo; não houve diferença significativa entre as doses. Houve interação significativa entre grupo, tempo e pontuação inicial do HAMD.
Elizabeth D. Ballard <i>et al.</i> (2015) ⁶⁷	EUA	60	41,6 anos; 62% do sexo feminino	TDM resistente ao tratamento, depressão bipolar I ou II (DSM-IV), HAM-D $\geq$ 18 ou MARDS $\geq$ 20 ou 22	Solução salina	Cloridrato de cetamina (0,5 mg/kg)	IV	HAM-D, MADRS, BDI,e SSI (40, 80, 120 e 230min e dias 1, 2, e 3).	Todas as análises, com exceção do SSITotal, demonstraram efeitos medicamentosos significativos da cetamina nos pensamentos suicidas.
Kyle A.B. Lapidus <i>et al.</i> (2014) ⁶⁸	EUA	18	48 anos; 50% do gênero feminino	TDM, crônico ou recorrente, sem características psicóticas, TRD; IDS $\geq$ 30	Solução salina 0,9%	50 mg de cloridrato de cetamina racêmica	IN	MADRS (após 40,120,240min, 1,2,3 e dias); QIDS-SR; HAM-A; resposta;/ remissão; BPRS-P; CADSS; YMRS (Mood item); SAFTEE; níveis plasmáticos; PA; FC.	Melhora significativa nos sintomas depressivos em 24h ano grupo cetamina. Resposta à cetamina foi significativamente diferente aos 40min,240min e 2 dias.
Carlos A Zarate Jr <i>et al.</i> (2012) ⁶⁹	EUA	15	46.7 anos; 53% sexo feminino	TB tipo I ou II, sem características psicóticas, em atual episódio depressivo pôr no mín. 4 sem.; MADRS $\geq$ 20; com falha em, no mín, um ensaio com AD e estabilizador de humor	Solução salina	Cloridrato de cetamina (0,5 mg/kg)	IV	MADRS, HDRS, BDI, VAS, BPRS, CADSS e YMRS (após 40, 80, 110, e 230min e 1, 2, 3, 7, 10, e 14dias); HAM-A (230min e 1, 2, 3, 7, 10, e 14dias); adverse events.	MADRS mostrou uma interação significativa entre medicamento e tempo; menos sintomas depressivos em pacientes que receberam cetamina (após 40 min a 3 dias); efeitos principais significativos para o medicamento nos efeitos da ideação suicida.
Nancy Diazgranados <i>et al.</i> (2010) ⁷⁰	EUA	18	47,9 anos; 67% sexo feminino	Depressão bipolar I ou II sem características psicóticas (DSM-IV); MADRS $\geq$ 20; atual episódio depressivo $\geq$ 4 sem.; falha em p/ menos um ensaio com AD e estabilizador de humor	Solução salina	0,5 mg/kg de cloridrato de cetamina	IV	MADRS, HDRS, BDI, VAS, BPRS, CADSS, YMRS (40, 80, 110, e 230min e nos dias 1, 2, 3, 7, 10, e 14 pós infusão); HAM-A (230min e nos dias 1, 2, 3, 7, 10, e 14 pós infusão); níveis plasmáticos (40,80,110 e 230min).	Houve diferença significativa de efeito entre os grupos(40min-3°dia).

Mikael Tigre <i>et al.</i> (2020) ⁷¹	Suécia	30	38,15 anos / 14	Episódio depressivo maior contínuo; MADRS ≥ 20 ; TRD	Solução salina	Cetamina racêmica (0,5 mg/kg)	IV	PET (após 24-72h); CGI-I, CGI-S, EuroQol (EQ-5D, MADRS-short (após 24-72h); QIDS-SR (1, 2, 3, 18, and 24 -72h).	Redução significativa na MADRS, QIDS-SR, EQ-5D e CGI após cetamina.
Mu-Hong Chen <i>et al.</i> (2018) ⁷²	Taiwan	24	49 anos / 18	TDM; TRD	Solução salina	Cetamina (0,2 ou 0,5 mg/kg)	IV	HDRS-17(após 40, 80, 120, 240 min e 24h); F-FDG-PET (após 24h).	Apenas cetamina 0,5mg/kg gerou redução significativa na HDRS-17 e promoveu resposta significativa (240min e 24h).
Wei-Chen Lin <i>et al.</i> (2023) ⁷³	Taiwan	65	37,6 anos / sexo não reportado	TRD com forte pensamento suicida (pontuação no item 10 da MADRS)	0,045 mg/kg de midazolam e solução salina	Cetamina 0,5 mg/kg	IV	HDRS, item 3 da HDRS, MADRS, item 10 da MADRS, CSSRS-ISS (240min, dias 2, 3, 5, e 7), tarefas de memória de trabalho e go/no-go. EQ-5D-5L; SDS (remissão=SDS ≤ 6 e resposta=SDS ≤ 12); HSI; EQ-VAS; PHQ-9.	Diferença significativa na taxa de remissão completa dos sintomas suicidas (240 min até o dia 5).
Carol Jamieson <i>et al.</i> (2023) ⁷⁴	Multicêntrico	223	45,7 anos / 138	Depressão não psicótica moderada a grave; histórico de não resposta a pelo menos 2 ADs no episódio atual	Spray nasal placebo	Escetamina 56 mg ou 84 mg	IN		No dia 28, uma porcentagem menor de pacientes relatou comprometimento no grupo ESK + AD todas as dimensões do EQ-5D-5L e pontuações melhores na HSI foram obtidas por esse grupo. O grupo ESK + AD foi favorecido pelas alterações na PHQ-9 e SDS.
Jaskaran B Singh <i>et al.</i> (2015) ⁷⁵	Multicêntrico	30	43 anos; 60% sexo feminino	TDM recorrente s/ características psicóticas; TRD; IDS ≥ 34	Solução salina	Escetamina (0,20 ou 0,40 mg/kg)	IV	MADRS (pós 2 e 4h; dias 2(24h), 3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 28 e 35); QIDS-SR (dia 14); CGI-S, CGI-I, PGIS, PGIC (dia 7); TEAEs; exames laboratoriais clínicos, ECG, sinais vitais, exames físicos, C-SSRS; CADSS; BPRS; MGH-CPFQ. EEG; HDRS-17 (após 40, 80, 120 e 240min, 24h (dia 2), 3, 4, 5, 6, 7 e 14 dias); resposta (redução $\geq 45\%$ na HDRS-17 aos 240min).	Redução da MADRS (pós 1d) foi significativamente maior para escetamina (0,20 e 0,40mg); efeitos antidepressivos rápidos (2h) e robustos para escetamina.
Zehong Cao <i>et al.</i> (2019) ⁷⁶	Taiwan	55	48,2 anos / 45	TDM (DSM-IV); TRD; HDRS-17 ≥ 13	Solução salina normal	Cetamina (0,2 ou 0,5 mg/kg)	IV	EEG; HDRS-17 (após 40, 80, 120 e 240min, 24h (dia 2), 3, 4, 5, 6, 7 e 14 dias); resposta (redução $\geq 45\%$ na HDRS-17 aos 240min).	Pontuações significativamente menores na HDRS nos respondedores (após 120, 240 min, 24h e 3 dias).
Carlos A. Zarate Jr <i>et al.</i> (2006) ⁷⁷	EUA	18	46,7 anos / 12	TDM recorrente sem características psicóticas; HDRS ≥ 18 ; TRD	Solução salina	0,5 mg/kg de cloridrato de cetamina	IV	HADRS, BDI, BPRS, YMRS, VAS (40, 80, 110 e 230 min e 1, 2, 3 e 7 dias pós infusão).	Participantes que receberam cetamina foram melhores do que aqueles que receberam placebo em 2 horas (110 minutos) e permaneceram melhores durante 7 dias.
Jennifer L. Phillips <i>et al.</i> (2019) ⁷⁸	Canadá	37	39,5 anos; 51% sexo feminino	TDM (DSM-IV; MINI), MADRS ≥ 25 ; TRD; Item 10 da MADRS-SI ≥ 2	Midazolam	Cloridrato de cetamina	IV	MADRS-SI (após 2h, 1 e 7 dias), QIDS-SR item 12 (após 1, 4 e 7 dias), QIDS-SI, MADRS items 1–9.	Escores MADRS-SI significativamente menores com cetamina (pós 2h e 7 dias).
Jennifer B. Dwyer <i>et al.</i> (2021) ⁷⁹	EUA	16	15,5 anos; 76% do sexo feminino	TD, CDRS-R > 40 ; TRD	Midazolam (0,045 mg/kg)	Cloridrato de cetamina (0,5 mg/kg)	IV	MADRS (após 24h; dias 1, 2, 3, 5, 7, 10 e 14); CDRS-R (dias 1, 7 e 14); ECG, FC, PA e oximetria de pulso (a cada 5 min durante a infusão; a cada 15 minutos após o início da infusão); EA (após 1, 2, 3h e 1, 2, 3, 5, 7, 10 e 14 dias).	Cetamina reduziu significativamente os sintomas depressivos em relação ao midazolam ao longo de 14 dias, com separação significativa nos dias 1, 5, 6, 10 e 14.

Ella J. Daly <i>et al.</i> (2019) ⁸⁰	Multicêntrico	297	46,3 anos / 197	TDM recorrente ou de episódio único (≥ 2 anos); TRD; IDS-C ≥ 18 ; MADRS ≥ 28	Spray nasal placebo	Escetamina 28 mg	IN	MADRS (semanalmente); CSSRS; CADSS; BPRS.	Tratamento contínuo ESK+AD atrasou significativamente a recaída em comparação com o tratamento AD+placebo.
Vanina Popova <i>et al.</i> (2019) ⁸¹	Multicêntrico	201	45, 7 anos / 138	TDM recorrente ou de episódio único (≥ 2 anos); TRD; IDS-C ≥ 34	Spray nasal placebo (pla)	Esketmina (esk) 56,84 mg	IN	MADRS (dia28), GAD-7 (dia28); SDS, PHQ-9, GAD-7, EQ-5D-5L, CGI-S (dia 15 e 18); CADSS; BPRS (40min;1,5h); sinais vitais(1h); MOAA/S; PWC; Questionário de Sintomas Nasais; Teste Cognitivo.	Pontuação média do MADRS diminuiu (dia28) com maior melhora observada no grupo escetamina+AD.
Julia Aepfelbacher <i>et al.</i> (2024) ⁸²	EUA	116	34 anos / 74	MADRS ≥ 25 ; TRD	Solução salina	Cetamina 0,5 mg/kg	IV	MADRS (após 24h 3 5,12,21 e 30 dias); CADSS (após 40min); AWE-S (após 40min).	Pontuação total do CADSS o foi significativamente maior no grupo cetamina. Não houve associação significativa entre as pontuações do CADSS e a melhora do MADRS para cetamina.
Sanne Y. Smith-Apeldoorn <i>et al.</i> (2024) ⁸³	Holanda	111	51,8 anos / 64	EDM atual; HDRS17 >18 ; TRD	Celulose microcristalina e estearato de magnésio	Escetamina 30-90mg	Oral	HDRS17 (medida na visita 1 e nas visitas 3 a 5); Resposta e resposta parcial (entre visita 1 e 5); IDSSR e CGI-S (visita 1 e 3 a 5); CGI-I (visitas 3 a 5); EQ-5D-5L (visitas 1 e 5) SAFTEE (visitas 2 a 5); DSS, QPE e ISDI (visitas 2 e 5); PA (todas as visitas); peso (visitas 2 a 5); níveis de enzimas hepáticas (visitas 1 e 5).	Não houve diferença significativa na mudança dos sintomas depressivos entre os grupos escetamina e placebo.
Laith Alexander <i>et al.</i> (2023) ⁸⁴	EUA	24	35,5 anos / 31	TRD; EDM atual; sem características psicóticas; MADRS ≥ 20	Solução salina 0,9%	Cetamina 0.5 mg/kg	IV	rsfMRI scans(2 dias após cada infusão); MADRS, SHAPS e TEPS (40, 80, 120, 230 min e 1, 2, 3, 7, 10 e 11 dias após cada infusão).	Cetamina melhorou significativamente as pontuações MADRS no dia 2.
Mu-Hong Chen <i>et al.</i> (2023) ⁸⁵	Taiwan	29	35,43 anos / 21	TRD e forte ideação suicida (IS)	Midazolam 0.045 mg/kg	Cetamina 0.5 mg/kg	IV	MADRS e CSSRS-ISS (pós 240min e nos dias 2,3,5,7 e 14); PANSI (pós 240min e nos dias 2,3,7 e 14); ppTMS(pós 240min).	Houve diferença significativa na média da escala MADRS, do item 10 da MADRS e da CSSRS-ISS aos 240min, favorecendo um grupo cetamina.
Mu-Hong Chen <i>et al.</i> (2021) ⁸⁶	Taiwan	35	47,76 anos / 28	MDD e transtorno depressivo persistente; TRD	Solução salina	Cetamina (0,2 ou 0.5 mg/kg)	IV	HDRS e MADRS; subescalas MADRS-5 e HDRS – sofrimento ansioso; item 3 HDRS e item 10 MADRS. (pós 40 e 240min e nos dias 2-7 e 14).	Cetamina 0,5 mg/kg apresentou redução significativa nas pontuações totais de HDRS, MADRS, item 3 de HDRS, pontuações da subescala melancólica de MADRS e pontuações da subescala de sofrimento ansioso de HDRS em comparação com os grupos de 0,2 e placebo.
Anna Feeney <i>et al.</i> (2021) ⁸⁷	Multicêntrico	56	45,75anos/ 28	TDM; TRD; pontuação do item suicídio MADRS ≥ 2	Midazolam 0.045 mg/kg	Cetamina (0,1, 0,5 e 1mg/kg)	IV	IS - MADRS (dias 0,3, 5, 7, 14, e 30).	Grupo cetamina apresentou pontuação média de ideação suicida significativamente menor (dia 30). Houve diferenças significativas entre os grupos no dia 3.
Mu-Hong Chen <i>et al.</i> (2020) ⁸⁸	Taiwan	71	46,51 anos / 53	TRD	Solução salina	Cetamina (0,2 ou 0.5 mg/kg)	IV	HAMD (após 40, 80, 120 e 240 min e nos dias 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 14 após).	0,5 e 0,2 mg/kg de cetamina reduziu significativamente os sintomas depressivos durante o acompanhamento em pacientes com NANX-TRD; redução da depressão não diferiu entre três grupos nos pacientes com ANX-TRD.

Paulo R. Shiroma <i>et al.</i> (2020) ⁸⁹	EUA	54	52,7anos / 8	MDD; TRD EDM; IDS-C30≥32	5x Midazolam (0.045mg/kg) + 1x Cetamina (0.5 mg/kg)	6x Cetamina (0.5 mg/kg)	IV	MADRS (24h; ao longo do tempo; taxas de resposta e remissão; durabilidade da resposta até 6 meses); CGI-S; CGI-I;NRS;BAI;CEQ;Cog State;neuroimagem; PRISE;BPRS;CADSS; YMRS; C-SSRS.	Não houve diferença significativa na alteração da MADRS entre os grupos (pós 24h).
Maurizio Fava <i>et al.</i> (2018) ⁹⁰	EUA	99	46,04 anos / 49	TDM em um episódio depressivo atual; TRD	Midazolam 0,045 mg/kg	Cetamina (0,1, 0,2, 0,5 e 1mg/kg)	IV	HAM-D-6, SDQ, SHAPS, CGI-S e CGI-I (dias 0, 1, 3, 5, 7, 14, e 30); MADRS (dias 0,3, 5, 7, 14, e 30); VAS (120min); C-SSRS; CADSS (5, 40, 80, and 120 min); sinais vitais; PA, FC (0-120min); ECG; CBC; SAFTEE-SI. RNM (após 48h); MADRS (após 48h).	Efeito interação dia por grupo estatisticamente significativo na análise de 5 grupos. Apenas 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg permaneceram estatisticamente superiores ao placebo após ajuste para comparações múltiplas (dia 1).
Mu-Hong Chen <i>et al.</i> (2019) ⁹¹	Taiwan	48	45,8 anos / 35	TRD	Solução salina	Cetamina (0,2 e 0,5mg/kg)	IV		Os grupos de 0,2 mg/kg tiveram uma pontuação menor no item 10 do MADRS em comparação ao grupo placebo.
Maggie Fedgchin <i>et al.</i> (2019) ⁹²	Multicêntrico	317	46,3 anos / 241	TDM ou TDM de episódio único (≥2 anos); MADRS≥28; IDS≥34; TRD	Placebo nasal + AD	Escetamina (56 e 84 mg) + AD	IN	MADRS (2, 8,15, 22, e 28); PHQ-9, EQ-5D-5L; CGI-S, SDS, GAD-7, CADSS, BPRS, MOAA/S, avaliação global da prontidão para alta (dias 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22,).	Não houve diferença significativa ao 28º dia entre esk84 mg e placebo para a alteração na pontuação total do MADRS. Esk56 mg mostrou uma diferença na média dos quadrados mínimos ao 28º dia.
Jennifer L Phillips <i>et al.</i> (2019) ⁹³	EUA	41	41,7 anos; 24	TRD; TDM (episódio único ou recorrente) s/ características psicóticas; MADRS≥25	Midazolam (30 µg/kg)	Cetamina (0.5 mg/kg)	IV	MADRS (após 2h, 1 e 7 dias); QIDS-SR (após 1,4 e 7 dias); CADSS (imediatamente após e 2h).	Grupo cetamina obteve pontuações totais MADRS significativamente mais baixas em cada ponto de tempo pós-infusão.
Marlene P. Freeman <i>et al.</i> (2019) ⁹⁴	EUA	99	46,15 anos / 49	TDM em um episódio depressivo atual; TRD	Midazolam 0,045 mg/kg	Cetamina (0,1, 0,2, 0,5 e 1mg/kg)	IV	HAM-D(24h); C-SSRS (24h); CADSS (24h); SAFTEE-SI (24h).	As análises não demonstraram diferenças significativas entre mulheres e homens em termos de resposta ao tratamento.
Dawn F. Ionescu <i>et al.</i> (2019) ⁹⁵	EUA	26	45,4 anos;10 sexo feminino	MDD; HDRS≥ 20; TRD; SI≥ 3m	Placebo salino	Cetamina (0.5mg/kg)	IV	HDRS (240min); C-SSRS SI score e intensity rating(240min); CADSS (após 30,60 e 120min); efeitos colaterais (durante e após 120min).	Não houve diferenças estatisticamente significativas nas pontuações totais do HDRS e na ausência de IS entre os grupos cetamina e placebo entre as infusões.
Duncan George <i>et al.</i> (2017) ⁹⁶	Austrália	16	65,6 anos / 10	MDD em episódio atual ≥4 sem; MADRS≥20; TRD	Midazolam 0.01mg/kg	Cetamina (0.1, 0.2 0.3, 0.4 e 0.5mg/kg)	SC	MADRS (após 4h, nos dias 2,4 e 7); FC e PA (após 5, 15, 30, 60 e 240min); efeitos colaterais psiquiátricos; CADSS (após 40min e 4h); SAFTEE(4h); função hepática(6m); orientação e reação (4h).	Pontuações MADRS foram significativamente mais baixas para cetamina 0,2, 0,3 mg/kg e 0,4 mg/kg.
Jaskaran B Singh <i>et al.</i> (2016) ⁹⁷	EUA	67	43,9 anos / 45	TDM recorrente; TRD; IDS-C≥34	0,9% cloreto de sódio	Cetamina (0.5 mg/kg)	IV	MADRS (dias 15 e 29); respondedores e remetentes (dia 15); início precoce da resposta clínica; CGI-S; CGI-I; IGP-S; PGI-C; segurança; avaliações farmacocinéticas.	A alteração média na pontuação MADRS desde o início foi significativamente melhorada para ambos os grupos de cetamina (dias 15 e 29).

Cheng-Ta Li et al. (2016) ⁹⁸	Taiwan	48	45,87 anos / 35	MDD; TRD	Solução salina normal	Cetamina (0,2 e 0,5 mg/kg)	IV	HDRS-17 (após 40, 80, 120 e 240min); BPRS; neuroimagem; efeitos colaterais.	Houve significativamente mais respondedores nos grupos cetamina do que no grupo placebo (40 e 80min).
Rebecca B. Price et al. (2014) ⁹⁹	EUA	54	46,2 anos / 30	TDM recorrente ou MDE $\geq$ 2anos; TRD; IDS-C $\geq$ 32	Midazolam (0,045 mg/kg)	Cloridrato de cetamina (0,5 mg/kg)	IV	Pontuação composta para IS (após 24h); teste de Associação Implícita Morte/Suicídio (IAT) (após 24h).	Houve redução significativa dos escores para pontuação composta para IS no grupo cetamina em comparação com o placebo. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a associação Implícita morte/suicídio (IAT).
James W. Murrigh et al. (2013) ¹⁰⁰	EUA	72	44,8 anos / 37	TDM recorrente ou EDM $\geq$ 2anos; TRD; IDS-C $\geq$ 32	Midazolam (0,045 mg/kg)	Cloridrato de cetamina (0,5 mg/kg)	IV	MADRS (após 24h); taxa de resposta MADRS; QIDS-SR; CGI-S; CGI-I; durabilidade (até 7 dias); EAs; CADSS; BPRS.	Grupo cetamina obteve melhora significativamente maior no escore MADRS (24h).
C. K. Loo et al. (2016) ¹⁰¹	Austrália	15	48,5anos; 11	TDM em EDM $\geq$ 4sem; MADRS $\geq$ 20; TRD	Midazolam (0,01 mg/kg)	Cetamina (0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 mg/kg)	IV, SC e IM	MADRS (após 240min, 2,4 e 7 dias); BPRS, YMRS e CADSS (durante e após 240min); FC e PA (5,10,30,60 e 240min); SAFTEE, orientação e tempos de reação simples e complexa (após 240min); concentrações séricas de cetamina.	12/15 atingiram resposta e remissão em pelo menos um momento-taxas globais de resposta/remissão aguda de 75% (IV), 60% (IM) e 100% (SC).

MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; TDM = transtorno depressivo maior; TRD = depressão resistente ao tratamento; EDM = episódio depressivo maior; EA = Evento adverso; TEAEs = eventos adversos emergentes do tratamento; SSF-II = Suicide Status Form-II; DSS-4 = Dissociative Symptom Scale-4; PA = pressão arterial; FC = frequência cardíaca; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HDRS=Hamilton Depression Rating Scale; BPIC = bladder pain/interstitial cystitis scale; CADSS= The Clinician-Administered Dissociative States Scale; CSSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement scale; CGI-S = Clinical Global Impression-Severity scale; AQoL-8D = Health Economics Questionnaire and Assessment of Quality of Life 8 Dimensions; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; SF-12 = Short Form health survey; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; YMRS = Young Mania Rating Scale; PRISE= Patient-Rated Inventory of Side Effects; LFT= liver function tests; BPIC-SS= Bladder Pain-Interstitial Cystitis Symptoms Scale; PWC-20 = Physician Withdrawal Checklist 20-item; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation; IS = Ideação suicida; PANSI = self-reported Positive and Negative Suicide Ideation Inventory; SPS= Suicide Probability Scale; SDS= Sheehan Disability Scale; PHQ-9 = e Patient Health Questionnaire 9-item; GAD-7= Generalized Anxiety Disorder 7-item; RMSSD = root mean square of successive differences; HVLT-R = Hopkins Verbal Learning Test-Revised; CGADR = Clinical Global Assessment of Discharge Readiness; AD = Antidepressivo; HAMD-6 = six-item Hamilton Rating Scale for Depression; BDI= Beck Depression Inventory; SSI =Scale for Suicidal Ideation; QIDS-SR= quick inventory of depressive symptomatology (self-report); VAS=visual analog scale; CSSRS-ISS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale-Ideation Severity Subscale; SDS=Sheehan Disability Scale; HSI= Health State Index; EQ-VAS=EuroQoL Visual Analog Scale; PGIS= Patient Global Impression of Severity; PGIC = Patient Global Impression of Change;MGH-CPFQ= Massachusetts General Hospital-Cognitive and Physical Functioning Questionnaire; EEG= eletroencefalograma; CDRS-R = Children's Depression Rating Scale-Revised; AWE-S = Awe Experience Scale; IDS-SR = Inventory of Depressive Symptomatology – Self Repor; SAFTEE = Systematic Assessment for Treatment Emergent Events; DSS=Dissociation Tension Scale; QPE=Questionnaire for Psychotic Experiences; ISDI= Iowa Sleep Disturbance Inventory; SHAPS=Snaith–Hamilton Pleasure Scale; TEPS =Temporal Experience of Pleasure Scale; NRS=self-reported numeric rating scale for pain; BAI=Beck anxiety inventory; CEQ=credibility and expectancy questionnaire; SDQ=Symptoms of Depression Questionnaire; CBC= complete blood count; SAFTEE-SI=Systematic Assessment for Treatment Emergent Events–Systematic Inquiry; PGI-C= Patient Global Impression of Change score; IDS-C= Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating; IM= Intramuscular; SC=Subcutânea; IN=Intranasal; IV=Intravenosa

5.1 Resultados de Eficácia

A via de administração oral (VO) da cetamina foi avaliada por três artigos. Um deles demonstrou redução significativa da depressão ao 21º dia⁶³, enquanto os outros dois não encontraram diferenças significativas entre os grupos escetamina e placebo^{47 83}. Todavia, um dos artigos⁴⁷ que reporta ausência de significância estatística, destaca que, quando comparada ao placebo, a dose de cetamina de 240mg/dia apresenta uma redução clinicamente relevante.

A via de aplicação intranasal (IN) constou com 12 artigos selecionados, sendo que 4 deles apresentaram uma redução estatisticamente significativa na escala antidepressiva^{59,65,68,81}. Dois desses artigos analisaram uma redução em um período mais longo, de 28 dias^{59,81}, enquanto os outros dois avaliaram uma melhora depressiva mais precoce, incluindo análises após 40min, 240min, 48h e no 8º dia^{65,68}. Porém, um deles não encontrou diferença significativa entre os grupos no 3º e 7º dia, mesmo havendo uma tendência geral de melhora no grupo cetamina ao longo do tempo constatada através da observação das médias durante 7 dias⁶⁸. Além desse, outros três não encontraram significância estatística em seus resultados, mesmo havendo uma redução numérica maior no grupo cetamina, quando comparada ao grupo placebo^{57,60,92}. Um estudo em específico avaliando apenas 5 pacientes que o completaram, constatou melhora dos sintomas depressivos para dois pacientes, um do grupo placebo e um do grupo cetamina. Todavia, após 1 mês a resposta se manteve apenas para aquele que havia recebido cetamina⁶⁴. Alguns artigos avaliaram variáveis específicas. Um deles constatou que não houve efeito sexual significativo ou interação tratamento por sexo⁵⁵, outro que não houve diferenças de tratamento entre aqueles sem e com ansiedade comórbida⁵⁹ e um terceiro que relação dose-resposta também foi significativa⁶⁵.

Apenas um artigo exclusivo da via intramuscular foi encontrado e ele avalia a eficácia da cetamina (0,5mg/kg e 1mg/kg) através da “HADS-depression scale”⁴⁸. Nesse estudo, houve redução nas pontuações de depressão e ansiedade após 1 hora da administração da cetamina. A resposta foi observada para ambas as doses, de 0,5mg/kg e 1mg/kg, mas a dose mais alta demonstrou um prolongamento maior da duração dos efeitos antidepressivos, mantendo-os por até 7 dias.

Para avaliar a via subcutânea, dois estudos foram rastreados. Um deles avaliava duas coortes, uma com uma dose fixa de 0.5 mg/kg (coorte 1) e outra com uma dose flexível, variando de 0.5–0.9 mg/kg (coorte 2)⁴⁹. Nesse estudo foi observado que a média de mudança na MADRS

para cetamina na coorte 1 não foi significativa entre os grupos, enquanto para coorte 2 houve uma diferença significativa entre os grupos. O outro estudo reportou taxas gerais de resposta e remissão alcançadas, em pelos menos um ponto de tempo específico do estudo, por 68,8% dos participantes⁹⁶. Foi constatado também que a proporção de pacientes que responderam e remitiram aumentou conforme a dose era aumentada e testes post hoc mostraram que as pontuações MADRS não foram significativamente menores para 0,1 mg/kg de cetamina em comparação com midazolam, embora tenham sido para 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg e 0,4 mg/kg.

A via intravenosa foi aquela que contou com o maior número de artigos, totalizando 38. Dezesete deles constataram resultados significativos de redução rápida de sintomas depressivos (melhora dos sintomas medidos por escalas de 40min até 3 dias após a infusão) nos pacientes com depressão resistente ao tratamento. Porém, nem todos mantiveram a resposta obtida rapidamente pelos dias seguintes. Dois artigos que haviam apresentado melhora até o 3º dia, não apresentaram nos dias 7, 10 ou 14^{69,70}; um artigo que apresentou melhora aos 40 e 80min da infusão, não apresentou aos 120 e 240min⁹⁸; um artigo apresentou melhora em 24h (dia 1), mas não manteve no dia 3⁹⁰. Em outros desses artigos, a resposta se manteve pelos dias seguintes, de modo que: um artigo demonstrou melhora nos sintomas depressivos pelos pacientes dentro de 2 horas após a infusão de cetamina, com essa melhora tendo permanecido de 7-14 dias⁷⁷; outro artigo demonstrou que a proporção de resposta que havia sido obtida em 24h, permaneceu maior no grupo cetamina, mesmo após 7 dias¹⁰⁰; um terceiro artigo demonstrou melhora após 2h e 24h da infusão, mantendo essa resposta por 7 dias⁹³. E, em especial, um artigo entre os 17 apresenta uma resposta singular, de forma que a diferença significativa entre os grupos que havia sido aferida no dia 1, permaneceu até o dia 5, mas a taxa de remissão completa dos sintomas suicidas não diferiu entre eles após o dia 7⁷³. Outro, apresentou melhora após 2h da infusão, não apresentou após 24h, mas após 7 dias apresentou seu efeito máximo, com a maior redução de média da escala MADRS-SI⁹³.

Outros 6 artigos analisaram a resposta à cetamina em pontos de tempo mais distantes (a partir de 7 dias), não realizando uma análise de resposta rápida da cetamina^{52,53,56,79,86,97}. Dentre eles, todos demonstraram uma melhora significativa dos sintomas depressivos e/ou suicidas no grupo cetamina, com 4 deles evidenciando a manutenção dessa resposta após 14 dias da infusão^{52,79,86,97} e outro evidenciando a prevalência de uma resposta até o 28º dia⁵⁶.

Extrapolando a resposta antidepressiva, alguns artigos fazem uma análise mais específica do efeito anti-suicida da cetamina. Dois deles^{52,73} evidenciam uma remissão completa da ideação ou dos sintomas suicidas do 1º ou 2º dia até o 5º. Outros dois artigos demonstraram efeitos rápidos significativos da cetamina na redução dos pensamentos suicidas, ocorrendo desde 40 min a, no máximo, 3 dias após a infusão (resultados para 7, 10 e 14 dias não foram relevantes)^{67,91}. Um artigo conseguiu detectar uma diferença significativa nas pontuações médias dos itens de suicídio no dia 30 da análise⁸⁷. Do total de artigos da via IV, dois não encontraram diferenças significativas entre os grupos cetamina e placebo em nenhum momento específico^{51,95}.

Em se tratando da dose utilizada e frequência de administração empregada, alguns estudos fizeram comparativos. Um deles demonstrou que aplicar 0,5mg/kg de cetamina 2 ou 3x por semana não exibe diferença significativa⁹⁷. Cinco estudos mostraram que a doses maiores ou iguais a 0,5mg/kg tendem a ser efetivas, enquanto doses menores parecem não gerar diferenças significativas em relação ao placebo^{56,66,72,86,90}. Outro estudo demonstrou que o número de respondedores após 240min foi mais de 2x maior entre aqueles que receberam 0,5mg/kg, quando comparados àqueles que receberam apenas 0,2mg/kg⁷⁶. Em contrapartida, um estudo demonstrou efeitos rápidos e robustos para 0,2 mg/kg e 0,4mg/kg de escetamina⁷⁵ e outro constatou melhor resposta antidepressiva tanto para a dose de 0,2mg/kg, quanto para de 0,5mg/kg de cetamina, quando comparadas ao placebo⁹⁸.

Dentre as variáveis que poderiam interferir no resultado da eficácia, algumas foram investigadas por análises secundárias encontradas na seleção de artigos. Elas avaliaram a possibilidade de os resultados diferirem entre os sexos e entre grupos de depressão ansiosa e não ansiosa. Não houve diferença significativa da resposta da cetamina para nenhum desses grupos^{62,94}.

5.2 Resultados de Segurança

Dois dos três artigos^{47,63} que avaliaram a cetamina administrada por via oral, demonstram que a diferença da manifestação de efeitos adversos (EAs), incluindo os dissociativos, bem como da elevação da pressão arterial, não foi significativa entre os grupos, embora um deles tenha detectado uma tendência geral para mais efeitos colaterais no grupo da cetamina⁶³. Um terceiro artigo⁸³ evidenciou que, em se tratando de distúrbios do sono (ISDI), sintomas dissociativos (DSS) e experiências psicóticas, não houve diferença significativa entre os grupos escetamina

e placebo. A única exceção a esse achado foram as alucinações visuais e auditivas hipnagógicas e hipnopômicas, de forma que o grupo escetamina experienciou um aumento delas na primeira semana, enquanto o grupo placebo uma redução. Nesse mesmo estudo, foram reportados dois efeitos adversos graves (casos de suicídio), um no grupo placebo na 1ª semana e um no grupo escetamina, na 4ª semana, sendo que nenhum deles apresentava intenção suicida ativa no começo do estudo (avaliado pelo item 3 da HDRS17). Além dessas ocorrências, outros efeitos adversos foram responsáveis por levar a descontinuação de 6 participantes: sendo 4 do grupo escetamina e 2 do grupo placebo. Em ambos os grupos houve casos de desistência motivada pelo aumento dos sintomas depressivos e pela apresentação de um conjunto de efeitos colaterais, como dor de cabeça, tontura, boca seca e náusea. Apenas no grupo cetamina foi reportado como causa de desistência o aumento da ansiedade e uma erupção cutânea generalizada. Além disso, 3 pacientes do grupo escetamina tiveram a necessidade de ter a sua dose reduzida ocasionada tanto por uma sensação de embriaguez, quanto pelo conjunto de efeitos adversos previamente mencionados.

Dos artigos que avaliam a cetamina intranasal, cinco deles reportam que a incidência de eventos adversos é maior nos grupos que receberam cetamina ou escetamina em comparação com os grupos placebo^{57,60,64,65,81}. Dentre os efeitos adversos reportados, aqueles que prevaleceram entre os estudos foram: dor de cabeça, náusea, aumento transitório da PA, sintomas dissociativos, tontura e sonolência.

Alguns artigos utilizaram a escala CADSS (Clinician-Administered Dissociative States Scale) para avaliar o estado dissociativo do paciente. Ela consiste em um instrumento de avaliação validado e confiável com 27 itens, sendo 19 avaliados por um clínico e 8 por um observador¹⁰². Quatro artigos observaram que a elevação dessa escala tendeu a ser maior nos grupos cetamina/escetamina^{57,60,64,81}. Um dos estudos⁸⁰ reporta que o estado dissociativo tem duração média de 1,5h e que seu pico ocorre 40 minutos após a inalação. Em se tratando da taxa de ocorrência dos eventos dissociativos, um dos artigos afirma que não foi encontrada relação entre a manifestação dos sintomas dissociativos ou psicomiméticos e a resposta antidepressiva⁶⁸. A maioria desses eventos são de gravidade leve a moderada e se resolvem rapidamente após a administração do medicamento.

Houve, também, uma tendência de queda maior na ideação suicida entre os pacientes do grupo cetamina. Quatro artigos concluíram que nenhuma evidência clara de sintomas de abstinência foi observada^{57,60,81,92}.

Em se tratando da dose aplicada, um artigo⁶⁵ observou uma tendência dose-resposta para tonturas e náuseas, mas não para os outros eventos adversos. Nesse mesmo sentido, outro estudo observou um aumento mais expressivo na elevação da PA para 84mg de cetamina, quando comparado com as doses de 28mg e 56mg⁵⁷, e um terceiro constatou que os efeitos adversos graves de dissociação e náusea prevaleceram para 84mg de cetamina, quando comparado a 56mg⁹².

Dois artigos reportaram pacientes que descontinuaram o estudo devido a efeitos adversos por eles experienciados. Um deles apresenta uma diferença de apenas 0,5% no percentual de perda de pacientes nos grupos cetamina⁸⁰, enquanto o outro evidencia uma clara prevalência de descontinuação no grupo cetamina⁸¹.

No artigo que avalia a via intramuscular⁴⁸, foi retratada uma diferença significativa na manifestação de efeitos adversos entre os grupos, com prevalência deles no grupo cetamina. Dentre os efeitos adversos mais presentes nesse grupo, podemos destacar a visão embaçada, a tontura e a dormência nos lábios. Outros efeitos adversos, como o vômito, a sensação de formigueliro, a boca seca, o nistagmo e a sonolência, não diferiram significativamente entre os grupos. A elevação da pressão arterial também foi maior no grupo cetamina, mas houve tendência de queda após 60min.

Todos os pacientes relataram sintomas dissociativos após a dosagem de cetamina, com as alterações mais proeminentes na porção de pacientes que recebeu a dose maior, de 1mg/kg. O início dos sintomas dissociativos tendeu a ser aproximadamente de três a cinco minutos após cada injeção intramuscular (IM) de cetamina, chegando ao pico de intensidade em torno de 15 a 30 minutos. O placebo (fentanil) reportou efeitos dissociativos insignificantes.

Entre os artigos que utilizaram a via de administração subcutânea, um deles concluiu que eventos adversos graves foram raros e a maioria não estava relacionada ao medicamento em estudo⁴⁹. Porém, houve uma diferença significativa entre os grupos cetamina e placebo, tanto para coorte um, quanto para coorte dois. Sendo que, os efeitos adversos mais prevalente no

grupo cetamina foram: tontura, redução de concentração, dissociação, dormência/formigamento, enjoo, fadiga, confusão, alterações visuais, mau humor (“modness”) e hipersalivação. Não houve evidência de comprometimento cognitivo em nenhum dos grupos de tratamento em nenhuma das coortes. A elevação da escala CADSS foi mais intensa durante a primeira hora após a infusão, além de ter sido mais proeminente para a coorte com dose flexível⁴⁹. Em se tratando de efeitos dissociativos, outro estudo⁹⁶ observou uma relação dose-resposta entre esses efeitos e as doses de cetamina. Além disso, elevações transitórias da pressão arterial foram observadas no grupo cetamina, tendo seu pico 4 horas após o tratamento.

Entre os artigos que avaliam a via intravenosa de administração, cinco reportaram que a frequência de efeitos adversos foi maior nos grupos tratados com cetamina em comparação com os tratados com placebo^{52,54,70,77,97}, enquanto outros dois não demonstraram diferença significativa entre os grupos^{69,90}. Ainda se tratando da frequência dos eventos adversos, um estudo mostrou que a sensação de flutuação foi maior para aqueles que receberam 0,5mg/kg de cetamina, quando comparados aos que receberam 0,2mg/kg⁹⁸, e outro, o qual comparava a via intramuscular, subcutânea e intravenosa com placebo, constatou que a frequência de eventos adversos foi menor quando utilizada a via subcutânea¹⁰¹.

Dentre os efeitos adversos reportados pelos estudos, podemos destacar a cefaleia, a tontura, a náusea, os efeitos dissociativos e a boca seca como os mais prevalentes. Porém, além desses, outros também foram reportados pelos estudos, incluindo: dormência na boca e extremidades, sonolência, desrealização, choro, aumento do apetite, inquietação, suor, sensação de desmaio, dificuldade para dormir, flatulência, sensação de estranheza, taquicardia, pressão alta, distúrbios perceptuais, confusão, euforia, aumento da libido, vômito, depressão, visão turva, má coordenação, má concentração, fadiga, tontura leve e labilidade emocional.

Em se tratando da gravidade desses efeitos, quatro artigos determinaram que os eventos adversos foram leves, temporários e autolimitados, tendo como tempos de resolução aferições variadas, incluindo dois artigos que reportaram 80min^{52,77}, um que reportou 40min¹⁰¹ e outro 4h após¹⁰⁰. Entretanto, efeitos adversos graves foram reportados por quatro artigos^{52,56,90,97}, sendo a maioria deles tentativas de suicídio, que variaram entre pacientes que receberam cetamina e pacientes que receberam placebo (três pacientes em cada grupo). Dois desses artigos afirmam que essas tentativas não tiveram relação com a intervenção designada^{90,97}. O outro

evento adverso reportado foi uma crise de ansiedade, em paciente do grupo cetamina, a qual teve causa atribuída a um evento pessoal da vida do paciente.

Dentre os efeitos adversos mais prevalentes, tem-se o efeito dissociativo, o qual costuma ter a sua aferição realizada por meio CADSS. Nesse sentido, oito estudos evidenciam que a cetamina está associada a escores CADSS significativamente mais altos em comparação com o placebo^{56,69,70,79,82,90,95,100}. Além de que, três deles destacam o marco de 40 minutos após a infusão como o momento específico em que essa diferença foi aferida^{69,70,82} e um 4º relata que os sintomas se resolveram após duas horas¹⁰⁰. Em se tratando de análises mais específicas, um artigo que comparou doses de cetamina, verificou que essa diferença significativa no escores CADSS só esteve presente para as doses de 0,5mg/kg e 1mg/kg, enquanto as de 0,1mg/kg e 0,2mg/kg não evidenciaram diferença. Ainda nessa perspectiva, um artigo verificou que indivíduos com depressão ansiosa apresentam escores CADSS mais baixos que aqueles sem, enquanto outro constatou que os efeitos psicodissociativos se tornam mais proeminentes com o aumento da dose da cetamina, além de serem mais prevalentes com a via intravenosa. Apenas um artigo evidenciou a ausência de diferença significativa na escala CADSS entre os grupos cetamina e placebo.

Cinco artigos relataram aumentos transitórios na pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) durante a infusão de cetamina e quatro deles evidenciaram que há uma relação da magnitude da elevação com a dose empregada^{56,66,79,90,101}. As elevações na pressão arterial geralmente ocorrem durante a infusão, com um estudo apresentando como pico de elevação aos 40 minutos, enquanto outro destaca picos distintos para cada via, sendo aos 5-10min para intravenosa e aos 10-15min para subcutânea e intramuscular.

Três artigos não identificaram alterações eletrocardiográficas, respiratórias ou de valores laboratoriais durante o estudo^{51,69,70}, enquanto outros 3 reportaram aumento na frequência cardíaca^{66,79,101}.

A descontinuação do estudo devido a efeitos adversos, desconsiderando os efeitos graves, parece ter acontecido com sete pacientes, reportados em três estudos distintos^{66,97,100}. 6 deles pertenciam ao grupo cetamina e as causas incluíram: efeitos comportamentais, ansiedade, palpitação, alterações hemodinâmicas, tontura e sensação de frio.

Figura 2: Análise de risco de viés Rob-2

Estudos	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
M. Colla et al. (2024)	+	+	+	+	!	!
Paul Glue et al. (2024)	+ +	+	+	+	-	-
Colleen Loo et al (2023)	+	+	+	!	+	!
Gustavo C. Leal et al (2023)	+ -	+	+	+	-	!
Tung-Ping Su et al (2023)	-	+	+	!	!	-
Gellán K. Ahmed et al. (2023)	+	+	+	+	!	!
Rebecca B. Price et al. (2022)	+	+	+	!	+	!
Marijn Lijffijt et al. (2021)	+	-	-	!	+	-
Nagahide Takahashi et al. (2021)	+	+	+	+	+	+
Carmem Schiweck et al. (2021)	+	-	-	+	!	-
Ella J. Daly et al. (2021)	+	-	-	+	!	-
Rachel Ochs-Ross et al. (2020)	+	+	-	+	-	-
Naji C. Salloum et al. (2019)	!	-	+	!	-	-
Yoav Domany et al. (2018)	+	+	-	+	-	-
Verónica Gálvez et al. (2018)	+	+	+	+	!	!
Ella J. Daly et al. (2018)	+	+	+	+	-	-
Tung-Ping Su et al. (2017)	!	+	+	+	-	-
Kyle A.B. Lapidus et al. (2014)	+ +	+	+	+	-	-
Carlos A Zarate Jr et al. (2012)	+ +	+	+	+	-	-
Nancy Diazgranados et al. (2010)	+ +	+	+	+	-	-
Mikael Tigre et al. (2020)	!	!	+	+	!	!
Mu-Hong Chen et al. (2018)	!	+	+	+	!	!
Carol Jamieson et al. (2023)	+	-	+	+	-	-
Jaskaran B Singh et al. (2015)	+	+	+	+	-	-
Zehong Cao et al. (2019)	+	+	+	+	-	-
Carlos A. Zarate Jr et al. (2006)	+ +	+	+	+	-	-
Jennifer L. Phillips et al. (2019)	+ -	!	+	+	!	-
Jennifer B. Dwyer et al. (2021)	+ +	+	+	+	+	+
Ella J. Daly et al. (2019)	+	+	+	+	+	+
Vanina Popova et al. (2019)	+	-	+	+	+	-
Julia Aepfelbacher et al. (2024)	+	-	+	+	!	-
Sanne Y. Smith-Apeldoorn et al. (2024)	+	-	-	+	!	-
Mu-Hong Chen et al. (2023)	!	+	+	+	!	!
Anna Feeney et al. (2021)	!	+	+	+	+	!
Paulo R. Shiroma et al. (2020)	+	-	+	+	!	-
Maurizio Fava et al. (2024)	!	!	+	!	+	!
Mu-Hong Chen et al. (2019)	!	+	+	+	!	!
Maggie Fedgchin et al. (2019)	+	+	+	+	+	+
Jennifer L Phillips et al. (2019)	+ -	!	+	+	-	-
Marlene P. Freeman et al. (2019)	!	+	+	+	!	!
Dawn F. Ionescu et al. (2019)	+	+	+	+	!	!
Duncan George et al. (2017)	+ +	+	+	+	-	-
Jaskaran B Singh et al. (2016)	+	+	+	+	+	+
Cheng-Ta Li et al. (2016)	+	+	+	+	-	-
Rebecca B. Price et al. (2014)	+	+	+	+	!	!
James W. Murrough et al. (2013)	+	+	+	+	!	!
C. K. Loo et al. (2016)	+ +	+	+	+	+	+

6 DISCUSSÃO

O uso da cetamina, como alternativa para o tratamento da Depressão Resistente ao Tratamento (TRD), está cada vez mais consolidado no mundo¹⁰³ e, diante da atual expansão do seu uso e do elevado potencial terapêutico que essa droga tem¹⁰⁴, é necessário que os médicos tenham conhecimento acerca da aplicação adequado da cetamina e sejam capazes de disponibilizá-la para os seus pacientes.

Essa necessidade é, na verdade, global, uma vez que pacientes com quadros depressivos não responsivos a medicações convencionais (ISRS e IRSN) estão presentes em todo o mundo e todos eles devem ser ofertados todos os recursos seguros capazes de lhes ajudar.

Até onde se sabe, esta é a primeira revisão sistemática com estudos duplo-cego e randomizados, que engloba uma quantidade mais ampla de vias de administração. Para esse trabalho, 57 ensaios clínicos randomizados de diversos países foram selecionados. Dentre eles, aquelas populações que mais se destacaram foram a dos Estados Unidos e o do Taiwan, sendo relevante destacar também as populações de artigos multicêntricos, abrangendo indivíduos de diferentes territórios. Em se tratando da forma de administração da cetamina ou escetamina nos artigos, 39 artigos utilizaram a via intravenosa (IV), 11, a via intranasal (IN), 3, a via oral (VO), 2, a via subcutânea (SC), 1, a via intramuscular (IM), e 1 comparou as vias IM, IV e SC. Notavelmente, as vias que apresentaram resultados mais robustos foram a intravenosa e intranasal, o que traz uma maior previsibilidade para sua aplicabilidade no cenário terapêutico. Logo, as vias de administração intravenosa e intranasal têm sido as mais utilizadas na prática, porém o que parece justificar esse uso preferencial é o maior volume de estudos que as contemplam e não o perfil de efeitos adversos que elas carregam.

A via intravenosa de administração da cetamina parece ser a mais explorada no âmbito científico e sua eficácia aparenta já estar consolidada em trabalhos de maior robustez, como revisões sistemáticas e meta-análises¹⁰⁵. Esses dados de eficácia não são surpreendentes, uma vez a biodisponibilidade dessa via é de aproximadamente 100%¹⁰⁶. Entretanto, alguns estudos apontam que a administração intravenosa da cetamina pode estar associada a uma maior manifestação de efeitos colaterais psicotomiméticos ou dissociativos¹⁰⁷, o que pode ser uma das razões pelas quais o seu uso para tratar a depressão refratária é disseminado apenas “off label”, não tendo havido aprovação oficial pelos órgãos regulatórios, como ANVISA e FDA, para tal finalidade. Além disso, a via intravenosa também aparenta estar mais associada a alterações na pressão arterial, durante e após a infusão¹⁰⁷. Porém, faz-se necessário levantar a hipótese de que

a maior quantidade de efeitos colaterais atribuídos a essa via possa ser decorrente da maior disponibilidade de conhecimento sobre ela, não necessariamente estando relacionados a suas características intrínsecas.

Diante da possível maior ocorrência de efeitos adversos e aos riscos a eles associados, a aplicação IV da cetamina precisa ser monitorizada e testemunhada por algum profissional da área, o que pode ser um inconveniente para disseminação do seu uso. Outra questão intrinsecamente relacionada a essa via é a necessidade de realização do acesso venoso para administração do fármaco, que é um potencial incômodo para o paciente.

Assim como a via intravenosa, a escetamina intranasal também tem sido um alvo comum de pesquisas. Porém, diferentemente da IV, a via IN recebeu aprovação do FDA para seu uso no tratamento da depressão refratária¹⁰⁸. Logo, é de se esperar que já existam estudos que sustentem a eficácia dessa via e apontem ela como bem tolerada pelos pacientes¹⁰⁹. Por outro lado, a biodisponibilidade dessa via é de cerca de 50%¹¹⁰ e isso parece refletir na eficácia antidepressiva dela, quando comparada a outras. Inclusive, algumas revisões, como Bahji A et al. (2021)¹¹¹ e Terao I et al. (2023)¹¹², já apontaram que a via intranasal parece ser menos eficaz que a intravenosa^{111,112}, o que foi sustentado pelos achados deste estudo, uma vez que apenas 36% (4/11) dos artigos da via IN apresentaram diferença significativa entre os grupos, enquanto 50% dos da via IV (17/34) obtiveram esse resultado. Além disso, taxas maiores de desistência terapêutica devido à efeitos adversos foram atribuídos a via IN¹¹¹, em relação a via IV, contradizendo a tendência anterior de relacionar a aplicação intravenosa com maiores ocorrências de efeitos adversos, o que fortalece a hipótese de que a maior ocorrência de EAs atribuída a via IV seja decorrente do maior volume de estudos que a contemplam.

Contudo, a maioria desses eventos é considerado de intensidade leve-moderada e tem resolução autolimitada, logo após a administração do fármaco. Ainda, uma maior incidência deles foi reportada diante de doses mais elevadas, sendo viável investigar a adequação de dose para conferir menores efeitos em estudos futuros. Por isso, essa via continua tendo potencial como alternativa à via intravenosa, sobretudo por ser menos invasiva e necessitar de menor nível de monitorização do paciente.

A utilização da cetamina intramuscular parece estar consolidada nas práticas de sedação e analgesia, mas, no que tange ao seu uso no âmbito do tratamento da depressão refratária,

constata-se uma carência de estudos, tendo sido encontrado apenas um para esta revisão. Por essa razão, a confiabilidade do efeito antidepressivo dessa via pode ser questionada, uma vez que faltam estudos que sustentem sua eficácia e tolerabilidade. Entretanto, a via intramuscular oferece ampla biodisponibilidade (93%) e tem seu pico de concentração alcançado rapidamente, entre 5 e 30min¹¹³, o que permite a suspeita de que ela poderia ser bem aplicada dentro do contexto da TRD. No que tange aos efeitos adversos, nessa via também pôde-se perceber uma maior proeminência deles diante de doses maiores, além de uma manifestação de sintomas dissociativos mais rápida, atingindo o pico de concentração em um menor período. Em se tratando dos possíveis contextos em que ela poderia ser aplicada, faz-se pertinente ratificar a facilidade de administração dessa via, quando comparada com a via intravenosa, uma vez que a injeção através do músculo prescinde da aquisição de um acesso periférico para sua administração. Por essa razão, é possível afirmar que a via intramuscular pode vir a se tornar uma excelente alternativa para o uso da cetamina no contexto das emergências psiquiátricas, sobretudo, nos casos envolvendo crianças e pacientes não-colaborativos. Essa, porém, é uma via a ser utilizada com mais cautela, haja vista que há evidências menos robustas para sustentar essa prática.

Assim como as vias oral e intramuscular, a via subcutânea também não foi explorada o suficiente por ensaios clínicos com poder adequado para ter sua eficácia bem estabelecida no meio científico. De forma semelhante às outras vias parenterais, a biodisponibilidade da cetamina subcutânea é alta, variando de 90 a 95%¹⁰⁶. Nesse sentido, é possível que haja uma equivalência entre as vias subcutânea e intravenosa¹¹⁴, de modo que a aplicabilidade dessa via possa vir a se tornar uma alternativa para a administração da cetamina no contexto da depressão refratária, se mais amplamente explorada. Uma vantagem inerente a essa via é a sua facilidade de administração e, em se tratando de efeitos adversos, quando comparada com a via intravenosa, a via SC parece apresentar uma menor quantidade de efeitos colaterais^{101,114}. Como possível ponto de interesse para elaboração de futuros ensaios clínicos, é cabível destacar que os dois artigos encontrados nesta revisão que obtiveram respostas positivas para determinadas doses de cetamina subcutânea, o fizeram diante de um desenho de dose ascendente.

Diferentemente das vias intravenosa e intranasal, a via de administração oral da cetamina parece ainda não ter tido sua eficácia bem estabelecida¹⁰⁶. Embora alguns ensaios clínicos apontem para a obtenção de resultados antidepressivos significativos com a via oral¹¹⁵, a robustez dos resultados ainda é pequena, uma vez que são poucos os estudos que sustentam esses achados.

Essa pode ser uma das razões para explicar a aplicabilidade dessa via com mais cautela. Outra razão pela qual essa via pode ser considerada menos animadora quando comparada com as outras é a sua biodisponibilidade. A cetamina oral possui a menor biodisponibilidade entre as vias de aplicação¹¹⁶, possivelmente, devido à má absorção da droga no trato gastrointestinal e à extensa metabolização hepática¹¹³. Nesse sentido, essa dinâmica farmacológica pode ser um dos fatores que justifica a ausência da diferença de eficácia entre os grupos cetamina oral e placebo. Ademais, esses aspectos farmacológicos conferem uma grande desvantagem para a utilização da via oral, uma vez que, embora a equivalência de dose entre essa via e a intravenosa ainda não esteja bem estabelecida¹¹⁶, é de se esperar que doses maiores de cetamina precisem ser utilizadas para que uma boa eficácia seja atingida. Consequentemente, uma maior toxicidade e efeitos colaterais poderiam ser associados a utilização oral da cetamina, quando comparada a outras vias. Inclusive, por essa razão, é possível suspeitar que o atraso na promoção de mais ensaios clínicos capazes de comprovar a dose-eficácia da via oral esteja parcialmente relacionado ao receio em se aumentar a dose de cetamina e os possíveis efeitos adversos que isso acarretaria. A resistência da utilização dessa via, porém, está, sobretudo, associada ao fato de que a cetamina é também utilizada como droga de abuso em diversas regiões do mundo, fazendo com que haja ressalvas éticas acerca dessa via de administração pelo risco maior de promoção e sustentação ao vício.¹¹⁷

Em se tratando dos dados analisados nesta revisão, o único artigo que reportou uma eficácia significativa dentre os encontrados na busca, não destaca qual a dose utilizada no estudo, o que prejudica a construção de um racional acerca da relação entre dose-eficácia e efeitos adversos. Além do mais, efeitos dissociativos, como manifestação adversa, não foram alvo de destaque quando utilizada a via oral para cetamina. Em se tratando da aplicabilidade prática, essa via tende a ser mais cômoda para o paciente e menos custosa, quando comparada às vias parenterais de aplicação.¹¹⁶ Sendo assim, é interessante que essa via seja melhor explorada para estabelecer, comprovadamente a sua eficácia, já que consiste em uma terapêutica mais familiar e confortável para o paciente.

Dentre as limitações deste trabalho, a baixa disponibilidade de ensaios clínicos duplo-cego randomizados de algumas vias de aplicação da cetamina merece destaque. Isso pode ter sido reflexo da opção de limitar a seleção aos ensaios randomizados, a fim de obter resultados de melhor qualidade. Ainda nessa perceptiva, a não inclusão de dados preliminares de estudos em andamento também pode ter prejudicado a análise comparativa das vias. Ainda, a pequena

quantidade de estudos realizados em menores de 18 anos e em portadores do transtorno bipolar limitou também a realização de análise de subgrupos prevista para esse trabalho. Assim como a análise isolada da cetamina também foi prejudicada, uma vez que a maioria dos ensaios mantinha o uso de alguma droga antidepressiva associada à aplicação da cetamina.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que há registros de eficácia em todas as vias de apresentação estudadas, apesar de haver evidências mais robustas para as vias intranasal e intravenosa. Além disso, efeitos adversos estão presentes em todas as vias, embora em diferentes proporções. Para agenda de pesquisa futura, sugere-se a realização de um RCT que aborde simultaneamente todas as vias de aplicação da cetamina em pacientes com depressão refratária.

REFERÊNCIAS

1. Prasartpornsirichoke J, Pityaratstian N, Poolvorlak C, Sirinimnualkul N, Orntavesub T, Hiranwattana N, et al. The prevalence and economic burden of treatment-resistant depression in Thailand. *BMC Public Health*. 2023 Dec 1;23(1).
2. Zhdanava 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. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2021 Mar 1;82(2).
3. Cuijpers P, Stringaris A, Wolpert M. Treatment outcomes for depression: challenges and opportunities. *Lancet Psychiatry*. 2020 Nov;7(11):925–7.
4. Santos MA, Hara C, Luciane B, Stumpf P, Lopes Rocha F. Depressão resistente a tratamento: uma revisão das estratégias farmacológicas de potencialização de antidepressivos Treatment-resistant depression: review of pharmacologic antidepressant strategies.
5. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 8:17-25. PMID: 17640154.
6. Naughton M, Clarke G, O'Leary OF, Cryan JF, Dinan TG. A review of ketamine in affective disorders: Current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. Vol. 156, *Journal of Affective Disorders*. 2014. p. 24–35.
7. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. Vol. 16, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Medical Press Ltd; 2020. p. 221–34.
8. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023 Oct 1;22(3):394–412.
9. Ruhé HG, Van Rooijen G, Spijker J, Peeters FPML, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. Vol. 137, *Journal of Affective Disorders*. 2012. p. 35–45.
10. DSM_5_Atualizado_Portugues_DSM_5_TR_Amer. 2013;

11. Rădulescu I, Drăgoi A, Trifu S, Cristea M. Neuroplasticity and depression: Rewiring the brain's networks through pharmacological therapy (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Aug 5;22(4).
12. Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: A narrative review. Vol. 13, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2019. p. 3051–67.
13. Chow W, Doane MJ, Sheehan J, Alphas L, Le H. Economic Burden Among.
14. Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. Vol. 242, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2019. p. 195–210.
15. Lepine BA, Moreno RA, Campos RN, Couttolenc BF. Depressão resistente ao tratamento aumenta os custos e utilização de recursos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2012;34(4):379–88.
16. WHO guidelines on mental health at work.
17. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: A global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016 May 1;3(5):415–24.
18. Malhi GS, Mann JJ. Depression. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 2299–312.
19. Teng C, Caldieraro MA, Lacerda A, Nardi A, Quarantini L, Matos e Souza F, et al. Epidemiologia e ônus da depressão resistente ao tratamento no Brasil: análise do subgrupo brasileiro do estudo de observação multicêntrico TRAL. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* [Internet]. 2021 Dec;13(3):310–21. Available from: http://jbes.com.br/wp-content/uploads/2022/01/DOI_10_21115_JBES_v13_n3_p310-21.pdf
20. How_should-efficacy-evaluated-randomized-clinical-trials - THASE MD.
21. 12682_dont-succeed-sequential-strategies-antidepressant.
22. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Vol. 61, *Canadian Journal of Psychiatry*. SAGE Publications Inc.; 2016. p. 540–60.

23. Abdallah CG, Averill LA, Collins KA, Geha P, Schwartz J, Averill C, et al. Ketamine Treatment and Global Brain Connectivity in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2017 May 1;42(6):1210–9.
24. Jelen LA, Stone JM. Ketamine for depression. Vol. 33, *International Review of Psychiatry*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 207–28.
25. Domino EF. History and pharmacology of PCP and PCP-related analogs†. *J Psychoactive Drugs*. 1980;12(3–4):223–7.
26. Muller J, Pentyala S, Dilger J, Pentyala S. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016 Jun;6(3):185–92.
27. Ebert B, Mikkelsen S, Thorkildsen C, Molke Borgbjerg F. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. Vol. 333, *European Journal of Pharmacology*. 1997.
28. Hashimoto K. Molecular mechanisms of the rapid-acting and long-lasting antidepressant actions of (R)-ketamine. Vol. 177, *Biochemical Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2020.
29. Jelen LA, Young AH, Stone JM. Ketamine: A tale of two enantiomers. Vol. 35, *Journal of Psychopharmacology*. SAGE Publications Ltd; 2021. p. 109–23.
30. 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*. 2018 Jul 1;70(3):621–60.
31. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. The neurobiology of depression, ketamine and rapid-acting antidepressants: Is it glutamate inhibition or activation? Vol. 190, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2018. p. 148–58.
32. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: Teaching an Old Drug New Tricks.
33. Bergman SA. Ketamine: Review of Its Pharmacology and Its Use in Pediatric Anesthesia. 1999.
34. Lutz PE, Kieffer BL. Opioid receptors: Distinct roles in mood disorders. Vol. 36, *Trends in Neurosciences*. 2013. p. 195–206.
35. Kraus C, Rabl U, Vanicek T, Carlberg L, Popovic A, Spies M, et al. Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. Vol. 21,

- International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 2–12.
36. Craven R. Ketamine. Vol. 62, Anaesthesia. 2007. p. 48–53.
 37. Andrade C. Ketamine for depression, 4: In what dose, at what rate, by what route, for how long, and at what frequency? *Journal of Clinical Psychiatry*. 2017 Jul 1;78(7):e852–7.
 38. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, Pharmacokinetics, and Analgesic Activity of Ketamine in Humans.
 39. Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of I.M. and oral ketamine. *Br J Anaesth*. 1981;53(8):805–10.
 40. Rolan P, Lim S, Sunderland V, Liu Y, Molnar V. The absolute bioavailability of racemic ketamine from a novel sublingual formulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(6):1011–6.
 41. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashizawa N, et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 2003 Jan;24(1):37–43.
 42. Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M. Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. *Br J Anaesth*. 1996;77(2):203–7.
 43. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. Vol. 37, *Acta Pharmacologica Sinica*. Nature Publishing Group; 2016. p. 865–72.
 44. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med*. 2011 May;57(5):449–61.
 45. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. Vol. 5, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2018. p. 65–78.
 46. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.
 47. Colla M, Offenhammer B, Scheerer H, Kronenberg G, Vetter S, Mutschler J, et al. Oral prolonged-release ketamine in treatment-resistant depression - A double-blind randomized placebo-controlled multicentre trial of KET01, a novel

- ketamine formulation – Clinical and safety results. *J Psychiatr Res.* 2024 May;173:124–30.
48. Glue P, Neehoff S, Beaglehole B, Shadli S, McNaughton N, Hughes-Medlicott NJ. Ketamine for treatment-resistant major depressive disorder: Double-blind active-controlled crossover study. *Journal of Psychopharmacology.* 2024 Feb 31;38(2):162–7.
 49. Loo C, Glozier N, Barton D, Baune BT, Mills NT, Fitzgerald P, et al. Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry.* 2023 Dec 14;223(6):533–41.
 50. Otto ME, Bergmann KR, de Kam ML, Recourt K, Jacobs GE, van Esdonk MJ. Item response theory in early phase clinical trials: Utilization of a reference model to analyze the <scp>Montgomery-Åsberg</scp> Depression Rating Scale. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2023 Oct 10;12(10):1425–36.
 51. Leal GC, Souza-Marques B, Mello RP, Bandeira ID, Caliman-Fontes AT, Carneiro BA, et al. Arketamine as adjunctive therapy for treatment-resistant depression: A placebo-controlled pilot study. *J Affect Disord.* 2023 Jun;330:7–15.
 52. Su TP, Li CT, Lin WC, Wu HJ, Tsai SJ, Bai YM, et al. A Randomized, Double-Blind, Midazolam-Controlled Trial of Low-Dose Ketamine Infusion in Patients With Treatment-Resistant Depression and Prominent Suicidal Ideation. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2023 May 31;26(5):331–9.
 53. Ahmed GK, Elserogy YM, Elfadl GMA, Ghada Abdelsalam K, Ali MA. Antidepressant and anti-suicidal effects of ketamine in treatment-resistant depression associated with psychiatric and personality comorbidities: A double-blind randomized trial. *J Affect Disord.* 2023 Mar;325:127–34.
 54. Price RB, Spotts C, Panny B, Griffo A, Degutis M, Cruz N, et al. A Novel, Brief, Fully Automated Intervention to Extend the Antidepressant Effect of a Single Ketamine Infusion: A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Psychiatry.* 2022 Dec 1;179(12):959–68.
 55. Jones RR, Freeman MP, Kornstein SG, Cooper K, Daly EJ, Canuso CM, et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray by sex in patients with treatment-resistant depression: findings from short-term randomized, controlled trials. *Arch Womens Ment Health.* 2022 Apr 1;25(2):313–26.

56. Lijffijt M, Murphy N, Iqbal S, Green CE, Iqbal T, Chang LC, et al. Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: a Bayesian adaptive randomization trial. *Neuropsychopharmacology*. 2022 Apr 27;47(5):1088–95.
57. Takahashi N, Yamada A, Shiraishi A, Shimizu H, Goto R, Tominaga Y. Efficacy and safety of fixed doses of intranasal Esketamine as an add-on therapy to Oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study. *BMC Psychiatry*. 2021 Dec 25;21(1):526.
58. Schiweck C, Lutin E, De Raedt W, Cools O, Coppens V, Morrens M, et al. Twenty-Four-Hour Heart Rate Is a Trait but Not State Marker for Depression in a Pilot Randomized Controlled Trial With a Single Infusion of Ketamine. *Front Psychiatry*. 2021 Jul 29;12.
59. Daly EJ, Turkoz I, Salvatore G, Fedgchin M, Ionescu DF, Starr HL, et al. The effect of esketamine in patients with treatment-resistant depression with and without comorbid anxiety symptoms or disorder. *Depress Anxiety*. 2021 Nov 22;38(11):1120–30.
60. 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. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020 Feb;28(2):121–41.
61. Reed JL, Nugent AC, Furey ML, Szczepanik JE, Evans JW, Zarate CA. Effects of Ketamine on Brain Activity During Emotional Processing: Differential Findings in Depressed Versus Healthy Control Participants. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019 Jul;4(7):610–8.
62. Salloum NC, Fava M, Freeman MP, Flynn M, Hoepfner B, Hock RS, et al. Efficacy of intravenous ketamine treatment in anxious versus nonanxious unipolar treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2019 Mar;36(3):235–43.
63. 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*. 2018 Jan 24;214(1):20–6.
64. Gálvez V, Li A, Huggins C, Glue P, Martin D, Somogyi AA, et al. Repeated intranasal ketamine for treatment-resistant depression – the way to go? Results

- from a pilot randomised controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2018 Apr 15;32(4):397–407.
65. 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 Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):139.
 66. Su TP, Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Gueorguieva R, et al. Dose-Related Effects of Adjunctive Ketamine in Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Dec 11;42(13):2482–92.
 67. Ballard ED, Luckenbaugh DA, Richards EM, Walls TL, Brutsche NE, Ameli R, et al. Assessing measures of suicidal ideation in clinical trials with a rapid-acting antidepressant. *J Psychiatr Res*. 2015 Sep;68:68–73.
 68. 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*. 2014 Dec;76(12):970–6.
 69. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-On Trial. *Biol Psychiatry*. 2012 Jun;71(11):939–46.
 70. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, et al. A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Aug 1;67(8):793.
 71. Tiger M, Veldman ER, Ekman CJ, Halldin C, Svenningsson P, Lundberg J. A randomized placebo-controlled PET study of ketamine's effect on serotonin1B receptor binding in patients with SSRI-resistant depression. *Transl Psychiatry*. 2020 Jun 1;10(1):159.
 72. Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, et al. Persistent antidepressant effect of low-dose ketamine and activation in the supplementary motor area and anterior cingulate cortex in treatment-resistant depression: A randomized control study. *J Affect Disord*. 2018 Jan;225:709–14.
 73. Lin WC, Su TP, Li CT, Wu HJ, Tsai SJ, Bai YM, et al. Baseline cognitive function predicts full remission of suicidal symptoms among patients with treatment-resistant depression and strong suicidal ideation after low-dose

- ketamine infusion. *Journal of Psychopharmacology*. 2023 Aug 18;37(8):795–801.
74. Jamieson C, Popova V, Daly E, Cooper K, Drevets WC, Rozjabek HM, et al. Assessment of health-related quality of life and health status in patients with treatment-resistant depression treated with esketamine nasal spray plus an oral antidepressant. *Health Qual Life Outcomes*. 2023 May 8;21(1):40.
 75. 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*. 2015 Sep;80(6):424–31.
 76. Cao Z, Lin CT, Ding W, Chen MH, Li CT, Su TP. Identifying Ketamine Responses in Treatment-Resistant Depression Using a Wearable Forehead EEG. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2019 Jun;66(6):1668–79.
 77. 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. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug 1;63(8):856.
 78. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Hatchard T, Ortiz A, Birmingham M, et al. Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Mar 23;45(4):606–12.
 79. Dwyer JB, Landeros-Weisenberger A, Johnson JA, Londono Tobon A, Flores JM, Nasir M, et al. Efficacy of Intravenous Ketamine in Adolescent Treatment-Resistant Depression: A Randomized Midazolam-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2021 Apr 1;178(4):352–62.
 80. 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 Psychiatry*. 2019 Sep 1;76(9):893.
 81. 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. *American Journal of Psychiatry*. 2019 Jun 1;176(6):428–38.
 82. Aepfelbacher J, Panny B, Price RB. Experiences of Awe Mediate Ketamine's Antidepressant Effects: Findings From a Randomized Controlled Trial in

- Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry Global Open Science*. 2024 Jul;4(4):100316.
83. Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Kamphuis J, Spijker J, van der Meij A, van Asselt ADI, et al. Oral esketamine in patients with treatment-resistant depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with open-label extension. *Mol Psychiatry*. 2024 Mar 25;
 84. Alexander L, Hawkins PCT, Evans JW, Mehta MA, Zarate CA. Preliminary evidence that ketamine alters anterior cingulate resting-state functional connectivity in depressed individuals. *Transl Psychiatry*. 2023 Dec 1;13(1):371.
 85. Chen MH, Su TP, Chen LF, Li CT, Wu HJ, Lin WC, et al. Cortical inhibition function is associated with baseline suicidal symptoms and post-ketamine suicidal symptom reduction among patients with treatment-resistant depression and strong suicidal ideation. *J Psychiatr Res*. 2023 May;161:48–53.
 86. Chen M, Wu H, Li C, Lin W, Tsai S, Hong C, et al. Low-dose ketamine infusion in treatment-resistant double depression: Revisiting the adjunctive ketamine study of Taiwanese patients with treatment-resistant depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2021 Mar;37(2).
 87. Feeney A, Hock RS, Freeman MarleneP, Flynn M, Hoepfner B, Iosifescu D V., et al. The effect of single administration of intravenous ketamine augmentation on suicidal ideation in treatment-resistant unipolar depression: Results from a randomized double-blind study. *European Neuropsychopharmacology*. 2021 Aug;49:122–32.
 88. Chen MH, Lin WC, Wu HJ, Bai YM, Li CT, Tsai SJ, et al. Efficacy of low-dose ketamine infusion in anxious vs nonanxious depression: revisiting the Adjunctive Ketamine Study of Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression. *CNS Spectr*. 2020 Aug 18;26(4):362–7.
 89. Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Albott CS, Erbes C, Tye S, et al. A randomized, double-blind, active placebo-controlled study of efficacy, safety, and durability of repeated vs single subanesthetic ketamine for treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry*. 2020 Jun 26;10(1):206.
 90. Fava M, Freeman MP, Flynn M, Judge H, Hoepfner BB, Cusin C, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry*. 2018 Jul 1;25(7):1592–603.

91. Chen MH, Lin WC, Tu PC, Li CT, Bai YM, Tsai SJ, et al. Antidepressant and antisuicidal effects of ketamine on the functional connectivity of prefrontal cortex-related circuits in treatment-resistant depression: A double-blind, placebo-controlled, randomized, longitudinal resting fMRI study. *J Affect Disord.* 2019 Dec;259:15–20.
92. 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). *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2019 Oct 1;22(10):616–30.
93. 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. *American Journal of Psychiatry.* 2019 May 1;176(5):401–9.
94. Freeman MP, Papakostas GI, Hoepfner B, Mazzone E, Judge H, Cusin C, et al. Sex differences in response to ketamine as a rapidly acting intervention for treatment resistant depression. *J Psychiatr Res.* 2019 Mar;110:166–71.
95. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Akeju O, Swee MB, et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Affect Disord.* 2019 Jan;243:516–24.
96. George D, Gálvez V, Martin D, Kumar D, Leyden J, Hadzi-Pavlovic D, et al. Pilot Randomized Controlled Trial of Titrated Subcutaneous Ketamine in Older Patients with Treatment-Resistant Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2017 Nov;25(11):1199–209.
97. 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.* 2016 Aug 1;173(8):816–26.
98. Li C, Chen M, Lin W, Hong C, Yang B, Liu R, et al. The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: A randomized controlled study. *Hum Brain Mapp.* 2016 Mar 29;37(3):1080–90.

99. Price RB, Iosifescu D V., Murrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, et al. EFFECTS OF KETAMINE ON EXPLICIT AND IMPLICIT SUICIDAL COGNITION: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. *Depress Anxiety*. 2014 Apr;31(4):335–43.
100. 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. *American Journal of Psychiatry*. 2013 Oct;170(10):1134–42.
101. Loo CK, Gálvez V, O’Keefe E, Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D, Leyden J, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 Jul 30;134(1):48–56.
102. Bremner JD, Krystal JH, Putnam FW, Southwick SM, Marmar C, Charney DS, et al. Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress*. 1998 Jan 30;11(1):125–36.
103. Jauhar S, Morrison P. Esketamine for treatment resistant depression. Vol. 366, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2019.
104. Nikolin S, Rodgers A, Schwaab A, Bahji A, Zarate C, Vazquez G, et al. Ketamine for the treatment of major depression: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023 Aug;62:102127.
105. 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*. 2020 Dec;277:831–41.
106. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: An international expert opinion on the available evidence and implementation. *American Journal of Psychiatry*. 2021 May 1;178(5):383–99.
107. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2017 Jan;5(1):65–78.

108. Marwaha S, Palmer E, Suppes T, Cons E, Young AH, Upthegrove R. Novel and emerging treatments for major depression. *The Lancet*. 2023 Jan;401(10371):141–53.
109. Boudieu L, Mennetrier M, Llorca PM, Samalin L. The Efficacy and Safety of Intranasal Formulations of Ketamine and Esketamine for the Treatment of Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Pharmaceutics*. 2023 Dec 13;15(12):2773.
110. Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M. Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. *Br J Anaesth*. 1996;77(2):203–7.
111. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021 Jan;278:542–55.
112. Terao I, Tsuge T, Endo K, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of intravenous racemic ketamine with intranasal esketamine, aripiprazole and lithium as augmentative treatments for treatment-resistant unipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2023 Feb;346:49–56.
113. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, Pharmacokinetics, and Analgesic Activity of Ketamine in Humans. *J Pharm Sci*. 1982 May;71(5):539–42.
114. Javid MJ, Rahimi M, Keshvari A. Dissociative Conscious Sedation, An Alternative to General Anesthesia for Laparoscopic Peritoneal Dialysis Catheter Implantation: A Randomized Trial Comparing Intravenous and Subcutaneous Ketamine. *Perit Dial Int*. 2011 May 1;31(3):308–14.
115. Rosenblat JD, Carvalho AF, Li M, Lee Y, Subramanieapillai M, McIntyre RS. Oral Ketamine for Depression. *J Clin Psychiatry*. 2019 Apr 16;80(3).
116. Andrade C. Oral Ketamine for Depression, 1. *J Clin Psychiatry*. 2019 Apr 2;80(2).
117. Morgan CJA, Curran HV. Ketamine use: a review. *Addiction*. 2012 Jan 22;107(1):27–38.