

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

MATHEUS BRITO DE OLIVEIRA

**Avaliação do impacto do contexto extra-farmacológico (set and setting)
no desfecho clínico do uso de cetamina na psiquiatria: uma revisão
aberta**

Duque de Caxias

2024

MATHEUS BRITO DE OLIVEIRA

**Avaliação do impacto do contexto extra-farmacológico (set and setting)
no desfecho clínico do uso de cetamina na psiquiatria: uma revisão
aberta**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio – Professor José de Souza Herdy (Unigranrio), como parte das exigências para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Duque de Caxias, 17 de junho de 2024

MATHEUS BRITO DE OLIVEIRA

**Avaliação do impacto do contexto extra-farmacológico (set and setting)
no desfecho clínico do uso de cetamina na psiquiatria: uma revisão
aberta**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio – Professor José de Souza Herdy (Unigranrio), como parte das exigências para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Duque de Caxias, 17 de junho de 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof.

Universidade do Grande Rio

Prof.

Universidade do Grande Rio

Prof.

Universidade do Grande Rio

SUMÁRIO

Introdução	6
Justificativa	7
Objetivo	8
Método	9
Referencial teórico	10
Resultados	13
Discussão	14
Conclusão	15
Cronograma TCC	16
Referências bibliográficas	17
Anexo A – Carta de Aceite TCCII	21

Introdução

A utilização da cetamina na psiquiatria tem se destacado como uma abordagem terapêutica revolucionária, especialmente no tratamento de condições como a depressão resistente a tratamentos convencionais (Molero et al. 2018). No entanto, além das propriedades farmacológicas intrínsecas dessa substância, outro fator tem se mostrado fundamental nos resultados obtidos com o uso dessa substância: o contexto extra-farmacológico, conhecido como "set and setting" (Hansen et al. 1988). Este termo, originado principalmente de pesquisas com psicodélicos, refere-se ao ambiente psicológico e social em que ocorre uma intervenção terapêutica. Nesta revisão aberta, exploraremos o impacto do contexto extra-farmacológico no desfecho clínico do uso da cetamina na psiquiatria, destacando a influência do componente contextual na eficácia terapêutica.

A cetamina, inicialmente reconhecida como um anestésico dissociativo, ganhou notoriedade pelas suas propriedades antidepressivas rápidas e marcantes conforme descrito por Zanos et al. (2018). Estudos pioneiros, como os conduzidos por Berman et al. (2000) e Zarate et al. (2006), estabeleceram o cenário para a exploração da cetamina como uma alternativa promissora para pacientes com depressão resistente a outros tratamentos. Contudo, conforme as pesquisas clínicas são realizadas torna-se evidente que os resultados obtidos com a cetamina não são apenas determinados pela substância em si, mas também pela interação do paciente com o ambiente terapêutico em que ela é administrada.

Recentemente, pesquisadores, como Wilkinson et al. (2018), têm direcionado sua atenção para a influência do contexto extra-farmacológico nos desfechos clínicos relacionados ao uso da cetamina. O estudo destaca que fatores como a qualidade do ambiente clínico, a natureza do relacionamento terapêutico e o suporte pós-tratamento desempenham um papel crucial na resposta do paciente à cetamina. Além disso, investigações exploratórias indicam que a atmosfera emocional, a confiança entre o paciente e o profissional de saúde, bem como o contexto social, pode modular a intensidade e a duração dos efeitos terapêuticos da cetamina.

Ao considerar a complexidade do contexto extra-farmacológico, esta revisão buscará explorar estudos mais recentes que ampliam nosso entendimento sobre como fatores contextuais podem ser integrados efetivamente ao protocolo terapêutico com cetamina na psiquiatria. Analisaremos criticamente a literatura publicada no período de 2019 a 2023, visando proporcionar uma visão abrangente e atualizada sobre o impacto do contexto extra-farmacológico na eficácia terapêutica da cetamina. Ao fazê-lo, esperamos oferecer informações úteis na elaboração de protocolos clínicos para o uso da cetamina em tratamentos psiquiátricos, destacando a importância de considerar cuidadosamente o ambiente em que a terapia ocorre para otimizar os benefícios terapêuticos da cetamina na psiquiatria.

Justificativa

A cetamina é uma substância sem restrição de uso no Brasil, o que a torna uma excelente opção de tratamento no contexto das substâncias psicodélicas e análogas a psicodélicos, que em sua maioria possuem o uso restrito ou proibido no país. Esta revisão buscou evidências da influência do ambiente extra-farmacológico com vistas a elaboração de protocolos clínicos a serem elaborados visando a obtenção de resultados eficientes para esta nova forma de tratamento que vem sendo desenvolvida por pesquisadores ao redor do mundo e já é utilizada no Brasil.

Objetivo

Avaliar o impacto do contexto extra-farmacológico (set and setting) no desfecho clínico do uso de cetamina na psiquiatria visando a futura elaboração de protocolos clínicos que potencializem a segurança e eficácia do tratamento.

Método

- Estratégia de busca

Para responder ao objetivo deste TCC, foi realizada uma revisão aberta da literatura em novembro de 2023 seguindo as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) (Page et al., 2020). A busca foi feita em cinco bancos de dados eletrônicos: ISI, Web of Science, Scopus, PsycINFO e MEDLINE, sem restrições de tempo ou linguagem. Foram utilizados os comandos de busca: *cetamine, ketamine or sketamine and set or setting or extra-pharmacological or context*.

- Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os artigos publicados que abordem o uso terapêutico da cetamina em humanos e contenham informações que relacionem o desfecho clínico ao “set and setting”.

Referencial teórico

- Depressão refratária

Cerca de 10% a 30% dos pacientes com depressão não respondem adequadamente aos tratamentos antidepressivos convencionais, tornando-se potencialmente refratários à terapia (Kadouri et al. 2019; Suzuki et al. 2019). A depressão refratária é uma forma de transtorno depressivo que desafia os tratamentos convencionais, apresentando uma resistência persistente aos medicamentos e abordagens terapêuticas tradicionais, conforme descrito no DSM-V (APA, 2014). Alguns fatores de risco associados à depressão refratária incluem história prévia de episódios depressivos graves, comorbidades psiquiátricas, doenças crônicas, história familiar de depressão e abuso de substâncias (Conway et al. 2017; Park et al. 2019). Este fenômeno clínico pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, levando a sintomas persistentes, incapacidade funcional, maior risco de suicídio e aumento dos custos de saúde devido a hospitalizações frequentes e tratamentos prolongados (Papakostas et al. 2017; Riihimäki et al. 2019).

As variações genéticas podem influenciar a eficácia dos antidepressivos (Bousman et al, 2021), o trabalho de Rush et al. (2009) já destacava a importância da medicina personalizada no tratamento da depressão refratária. Além dos aspectos genéticos, estudos recentes têm explorado a relação entre inflamação e depressão refratária. A ativação do sistema imunológico pode desempenhar um papel significativo na resposta inadequada aos tratamentos antidepressivos em alguns pacientes. Nesse contexto, o trabalho de Miller et al. (2009) destaca a interconexão entre processos inflamatórios e a resistência ao tratamento, oferecendo uma nova perspectiva sobre abordagens terapêuticas potenciais para a depressão refratária.

O trabalho publicado por Fava et al. (2003) destacou a importância de considerar não apenas os fatores biológicos, mas também os psicossociais na compreensão da depressão refratária. Estudos recentes ressaltam que vulnerabilidades biológicas associadas a estressores ambientais influenciam a persistência dos sintomas depressivos. Portanto, considerar o contexto extra-farmacológico e integrar fatores como suporte social, histórico de traumas e estresse crônico é essencial para tratamentos mais eficazes e personalizados, promovendo uma visão multidisciplinar da saúde mental (Uher et al. 2019; Gaspersz et al., 2020).

- Contexto extra-farmacológico (set and setting)

O contexto extra-farmacológico exerce grande influência no prognóstico dos tratamentos médicos. A qualidade da comunicação entre médico e paciente, por exemplo, está diretamente associada à adesão ao tratamento e à melhoria dos desfechos de saúde (Boudioni et al., 2020). Além disso, a presença de um ambiente terapêutico seguro e acolhedor é essencial para promover uma recuperação eficaz e sustentável (Cohen et al., 2020). Este conceito ganhou notoriedade nas pesquisas com substâncias psicodélicas,

onde observou-se que o ambiente, o estado mental e outros fatores além da ação farmacológica da substância administrada desempenham um papel crucial nas experiências psicodélicas, influenciando diretamente os resultados terapêuticos (Hartogsohn, 2016). Como destacado por Leary, Metzner e Alpert em 1964, "o resultado da experiência psicodélica é muito mais suscetível de ser determinado pelas expectativas do sujeito, seu estado emocional e a configuração do ambiente" (Leary et al., 1964). Essa ideia ressoa nas descobertas contemporâneas, onde pesquisadores enfatizam a importância de criar um ambiente propício para maximizar os benefícios terapêuticos dos psicodélicos (Thal et al., 2022).

Estudos recentes, como o de Carhart-Harris et al. (2018), sublinham que fatores contextuais, como a qualidade do ambiente terapêutico e a relação entre terapeuta e paciente, desempenham um papel vital nos resultados dos tratamentos com psicodélicos. O estudo sugere que um ambiente acolhedor e de apoio pode modular positivamente as experiências psicodélicas, influenciando a percepção do usuário e o impacto terapêutico. Portanto, ao explorar os potenciais terapêuticos dos psicodélicos e substâncias análogas, é imperativo considerar e otimizar o contexto extra-farmacológico para criar um contexto propício ao bem-estar psicológico e ao sucesso terapêutico.

- Psicodélicos clássicos x substâncias análogas

Os psicodélicos clássicos e substâncias com efeitos análogos têm suscitado interesse significativo na pesquisa psiquiátrica devido ao seu potencial terapêutico e efeitos neuropsicoativos distintos (Andersen et al., 2020). Os psicodélicos, como a psilocibina e o LSD, são conhecidos por induzirem experiências alteradas de percepção, cognição e consciência, muitas vezes associadas a insights espirituais ou introspectivos profundos (Carhart-Harris et al., 2021; Davis et al., 2020). Essas substâncias têm sido exploradas em pesquisas clínicas por seu potencial terapêutico no tratamento de transtornos mentais, incluindo depressão e transtorno de estresse pós-traumático.

Por outro lado, substâncias análogas, como a cetamina e o MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina), embora possam ter efeitos psicodélicos em doses mais elevadas, não são categorizadas como psicodélicos clássicos devido a diferenças significativas em mecanismos de ação e efeitos psicofarmacológicos. A cetamina, por exemplo, atua como antagonista do receptor NMDA e tem sido amplamente estudada por sua rápida eficácia no alívio de sintomas depressivos resistentes ao tratamento (Wilkinson et al., 2019). Por sua vez, o MDMA é conhecido por seus efeitos de empatia e sociabilidade, sendo investigado em terapias assistidas por MDMA para transtorno de estresse pós-traumático (Mithoefer et al., 2018).

- Cetamina

A cetamina tem um histórico de uso na medicina, inicialmente como anestésico, devido à sua capacidade de induzir anestesia dissociativa em doses subanestésicas (White et al., 1982). No entanto, ao longo dos anos, seu potencial terapêutico foi

ampliado para incluir o tratamento da dor aguda e crônica, bem como transtornos psiquiátricos, como a depressão resistente ao tratamento (Berman et al., 2000; Zarate et al., 2006). Estudos clínicos posteriores evidenciaram sua eficácia em produzir um rápido alívio dos sintomas depressivos, mesmo em pacientes que não respondem a outros tratamentos (Murrough et al., 2013).

Os efeitos colaterais comuns incluem dissociação, alucinações, elevação da pressão arterial e sintomas psicotomiméticos (Zheng et al., 2019). Além disso, o uso prolongado de cetamina pode levar a problemas de memória e cognição, bem como a potenciais danos ao trato urinário, como cistite induzida por cetamina (Morgan et al., 2020). A segurança do uso da cetamina em longo prazo ainda é desconhecida, com estudos indicando a necessidade de monitoramento contínuo dos pacientes para gerenciar os riscos e otimizar os protocolos de tratamento (Witt et al., 2020).

Estudos recentes têm enfatizado sua capacidade de induzir remissão rápida dos sintomas depressivos e redução dos pensamentos suicidas, destacando-se como uma opção terapêutica crucial em situações de crise (Rosenblat et al., 2021; McGirr et al., 2019). Mecanicamente, a cetamina atua como antagonista do receptor NMDA, promovendo a neuroplasticidade sináptica e modulando circuitos cerebrais disfuncionais associados à depressão refratária (Abdallah et al., 2020). No entanto, apesar de seus benefícios, a gestão dos efeitos colaterais e a otimização dos protocolos de administração continuam sendo áreas de pesquisa essenciais para maximizar seu potencial terapêutico a longo prazo (Iadarola et al., 2019).

Resultados

Foram selecionados quatro artigos que tratam do tema proposto para esta revisão e trazem informações relevantes para o aprimoramento do uso terapêutico de cetamina em pacientes com depressão refratária

Título	Autores	Ano	Tipo de trabalho	Revista
Imprinting: expanding the extra-pharmacological model of psychedelic drug action to incorporate delayed influences of sets and settings	Garel N, Thibault Lévesque J, Sandra DA, Lessard-Wajcer J, Solomonova E, Lifshitz M, Richard-Devantoy S and Greenway KT	2023	Pesquisa original	Frontiers in Human Neuroscience 17:1200393.
An Integrative Approach to Ketamine Therapy May Enhance Multiple Dimensions of Efficacy: Improving Therapeutic Outcomes With Treatment Resistant Depression	Muscat S-A, Hartelius G, Crouch CR and Morin KW	2021	Hipóteses e teoria	Frontiers in Psychiatry 12:710338.
Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy	Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, Turnipseed A, Andries J, Ascani G, et al.	2019	Estudo clínico observacional	Journal of Psychoactive Drugs 2019, Vol. 51, No. 2, 189–198
Virtual Reality as a Moderator of Psychedelic-Assisted Psychotherapy.	Sekula AD, Downey L and Puspanathan P	2022	Análise conceitual	Frontiers in Psychology 13:813746.

Discussão

O estudo "Imprinting: expanding the extra-pharmacological model of psychedelic drug action to incorporate delayed influences of sets and settings" de Garel et al. (2023), publicado na revista *Frontiers in Human Neuroscience*, investiga como exposições ambientais prévias influenciam experiências psicodélicas com cetamina, introduzindo o conceito de "imprinting". Analisando dois casos individuais e 24 transcrições de pacientes com depressão resistente ao tratamento, a pesquisa demonstrou que as exposições digitais anteriores, como consumo de conteúdo Disney ou videogames, moldaram significativamente as experiências durante o uso da cetamina. A redução dessas influências prévias resultou em experiências mais autênticas e menos afetadas pelas mídias. O estudo destaca a importância de considerar influências ambientais passadas para otimizar os benefícios terapêuticos dos tratamentos psicodélicos.

O artigo "An Integrative Approach to Ketamine Therapy May Enhance Multiple Dimensions of Efficacy: Improving Therapeutic Outcomes With Treatment Resistant Depression" por Muscat et al. (2021) explora como uma abordagem integrativa na terapia com cetamina pode melhorar a eficácia terapêutica em pacientes com depressão resistente ao tratamento, enfatizando a importância do "set and setting". A revisão da literatura existente e a proposta de práticas integrativas, como preparação psicológica e suporte contínuo, mostram que um "set" positivo e um "setting" seguro amplificam os benefícios terapêuticos da cetamina. Estudos recentes indicam que essas intervenções resultam em uma redução rápida e sustentada dos sintomas depressivos. A abordagem integrativa, que considera cuidadosamente o contexto terapêutico, melhora significativamente os resultados para esses pacientes, garantindo uma experiência segura e produtiva.

O estudo clínico observacional "Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy" de Dore et al. (2019) analisou dados de 235 pacientes em três clínicas nos EUA, focando na importância do contexto (set and setting) no tratamento com cetamina. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (65%) e etnia branca (88%), com diagnóstico comum de transtorno depressivo maior (67%). O ambiente terapêutico seguro e suporte emocional contínuo foram cruciais para melhorar sintomas depressivos e ansiosos. Efeitos colaterais foram leves e transitórios, demonstrando a importância de um ambiente adequado para maximizar os benefícios terapêuticos da cetamina.

A análise conceitual "Virtual Reality as a Moderator of Psychedelic-Assisted Psychotherapy" de Sekula et al. (2022) explora o uso da realidade virtual (RV) como moderador na psicoterapia assistida por psicodélicos (PAP), enfatizando o "set and setting". A revisão da literatura mostra que a RV pode criar ambientes terapêuticos otimizados, reduzindo a ansiedade e promovendo estados mentais receptivos. A RV oferece um ambiente controlado que facilita a indução de estados alterados de consciência, gerenciando estímulos externos e melhorando a aliança terapêutica. No entanto, a aplicação da RV na PAP ainda requer mais estudos empíricos para avaliar sua eficácia e segurança.

Conclusão

As implicações clínicas do estudo de Garel et al. (2023) são significativas para a prática da terapia psicodélica com cetamina. O conceito de "imprinting" introduzido pelo estudo ressalta que as exposições ambientais passadas dos pacientes podem influenciar as experiências psicodélicas, impactando diretamente a eficácia terapêutica. Isso sugere que deve-se considerar cuidadosamente não apenas o ambiente terapêutico imediato (set and setting), mas também as influências ambientais anteriores ao tratamento. Ajustar o consumo de mídia e outras exposições antes das sessões de cetamina pode otimizar os resultados terapêuticos, oferecendo uma abordagem mais personalizada e eficaz para pacientes com depressão resistente ao tratamento.

A pesquisa de Muscat et al. (2021) sugere que a adoção de práticas integrativas que enfatizam o "set and setting" pode transformar a terapia com cetamina, tornando-a mais eficaz e segura. O desenvolvimento de protocolos que incorporem esses elementos é tido como fundamental para otimizar os benefícios terapêuticos e promover a saúde mental dos pacientes.

Os achados de Dore et al. (2019) sugerem que otimizar o contexto extra-farmacológico pode melhorar significativamente os resultados do tratamento com cetamina, propondo que a consideração cuidadosa do "set and setting" deve ser uma parte integral dos protocolos de tratamento para garantir a segurança e a eficácia da KAP. Recomenda-se que estudos futuros devam continuar a explorar a interação entre a cetamina e o ambiente terapêutico para desenvolver melhores práticas e maximizar os resultados clínicos para os pacientes.

O trabalho de Sekula et al. (2022) apresenta a RV como uma ferramenta valiosa na PAP, oferecendo um ambiente terapêutico controlado que pode melhorar significativamente os resultados do tratamento. A adoção de uma abordagem baseada em evidências para o design e a implementação da RV na PAP é essencial para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos.

Após análise dos resultados apresentados nos artigos selecionados nesta revisão bibliográfica podemos concluir que o contexto extra-farmacológico exerce grande influência no prognóstico dos pacientes submetidos ao uso de cetamina para tratamento psiquiátrico, sendo um ponto a ser observado com especial atenção para a obtenção de melhores resultados no desfecho clínico.

Referências bibliográficas

Molero, P., Ramos-Quiroga, J.A., Martin-Santos, R. et al. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs* 32, 411–420 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0519-3>

Gustav Hansen , Svend Boel Jensen , Lars Chandresh & Tonnes Hilden (1988) The Psychotropic Effect of Ketamine, *Journal of Psychoactive Drugs*, 20:4, 419-425, DOI: 10.1080/02791072.1988.10472511

Panos Zanos, Ruin Moaddel, Patrick J. Morris, Lace M. Riggs, Jaclyn N. Highland, Polymnia Georgiou, Edna F. R. Pereira, Edson X. Albuquerque, Craig J. Thomas, Carlos A. Zarate and Todd D. Gould

Pharmacological Reviews July 1, 2018, 70 (3) 621-660; DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>

Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological psychiatry*, 47(4), 351-354.

Zarate CA Jr, 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;63(8):856-864.

Wilkinson, Samuel T., et al. "Acute and longer-term outcomes using ketamine as a clinical treatment at the Yale Psychiatric Hospital." *The Journal of clinical psychiatry* 79.4 (2018): 10099.

Kadouri A, Corruble E, Falissard B. The improved Clinical Global Impression Scale (iCGI): Development and Validation in Depression. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):215.

Suzuki T, Sakurai H, Teixeira AL, Saeki Y, Matsuoka K, Nishi D. The prevalence and correlates of depression among Japanese survivors of the 2011 Great East Japan Earthquake. *J Affect Disord*. 2019;253:363-369.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014

Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(1):9-10.

Park, H. R., Ahn, J. H., Kim, H. T., & Kim, H. Y. (2019). "Risk factors associated with the onset and persistence of depression among cervical cancer survivors." *Epidemiology and Health*, 41, e2019030.

Papakostas GI, Shelton RC, Kinrys G, Henry ME, Bakow BR, Lipkin SH, et al. Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a Pilot and Replication Study. *Mol Psychiatry*. 2017;22(3):342-349.

Riihimäki, M., Vuorilehto, M., Isometsä, E., Jokelainen, J., Koskela, T., & Saastamoinen, L. (2019). "The impact of psychiatric and somatic comorbidities on disability, sickness absence, and healthcare costs among patients with depression." *Journal of Affective Disorders*, 245, 848-854.

Fava, Maurizio. "Diagnosis and definition of treatment-resistant depression." *Biological psychiatry* 53.8 (2003): 649-659. Rush, A. John, and Susan E. Siefert. "Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression." *Experimental neurology* 219.1 (2009): 36-43.

Uher, R., et al. (2019). Integrating biological and psychosocial factors in the prediction of treatment response in depression. *Journal of Psychiatric Research*, 113, 34-45.

Gaspersz, R., et al. (2020). The role of childhood trauma in treatment-resistant depression: Implications for clinical practice. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 531.

Bousman CA, Arandjelovic K, Mancuso SG, Eyre H. Antidepressant prescribing in the precision medicine era: a prescriber's primer on pharmacogenetic tools. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):312. doi:10.1186/s12888-021-03310-w.

Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732-741.

Rosenblat JD, Carvalho AF, Li M, et al. Oral Ketamine for Depression: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(1):20r13611. doi:10.4088/JCP.20r13611.

McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med*. 2019;49(15):1-12. doi:10.1017/S0033291718001600.

Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. Ketamine and Rapid-Acting Antidepressants: A New Era in the Battle Against Depression and Suicide. *F1000Res*. 2020;9 Faculty Rev-227. doi:10.12688/f1000research.20510.1.

Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, et al. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622319874805. doi:10.1177/2040622319874805.

Andersen, Kristoffer AA, et al. "Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: A systematic review of modern-era clinical studies." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 143.2 (2021): 101-118.

Carhart-Harris RL, Giribaldi B, Watts R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1402-1411. doi:10.1056/NEJMoa2032994.

Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(3):280-287. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.4178.

Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, et al. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data

Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2019;176(10):815-826. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19030272.

Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(6):486-497. doi:10.1016/S2215-0366(18)30135-4.

White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982;56(2):119-136. doi:10.1097/00000542-198202000-00007.

Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351-354. doi:10.1016/s0006-3223(99)00230-9.

Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-864. doi:10.1001/archpsyc.63.8.856.

Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013;170(10):1134-1142. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13030392.3.5

Zheng W, Cai DB, Xiang YQ, et al. Adjunctive ketamine for sedative-hypnotic discontinuation symptoms: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2019;256:519-527. doi:10.1016/j.jad.2019.06.035.

Morgan CJ, Curran HV, Independent Scientific Committee on Drugs. Ketamine use: a review. *Addiction*. 2020;107(1):27-38. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x.

Witt K, Potts J, Hubers A, Grunebaum MF, Murrough JW, Loo C, et al. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(1):29-45. doi:10.1177/0004867419883349.

Hartogsohn, Ido. "Set and setting, psychedelics and the placebo response: an extra-pharmacological perspective on psychopharmacology." *Journal of Psychopharmacology* 30.12 (2016): 1259-1267.

Leary, Timothy, Ralph Metzner, and Richard Alpert. "The psychedelic experience: A manual based upon the Tibetan Book of the Dead." New York, NY: Kensington (1964).

Thal, S., Engel, L. B., & Bright, S. J. (2022). Presence, Trust, and Empathy: Preferred Characteristics of Psychedelic Carers. *Journal of Humanistic Psychology*, 0(0). <https://doi.org/10.1177/00221678221081380>

Boudioni M, McCluskey S, McKenzie K, Bush A, Cowie J. Exploring the effects of interprofessional simulation-based education on clinical communication with patients: A qualitative systematic review. *Nurse Educ Today*. 2020;87:104343. doi:10.1016/j.nedt.2019.104343.

Cohen AB, Mathews KS, Miller J, et al. The HCAHPS patient experience survey: Can we rely on patient responses to assess hospital quality?. *Med Care Res Rev.* 2020;77(2):176-201. doi:10.1177/1077558718806031.

Carhart-Harris, Robin L., et al. "Psychedelics and the essential importance of context." *Journal of psychopharmacology* 32.7 (2018): 725-731.

ANEXO A – CARTA DE ACEITE TCC II**CURSO DE MEDICINA**

À Coordenação da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II

CARTA DE ACEITE PARA ORIENTAÇÃO

Por intermédio desta, afirmo aceitar a orientação do:

acadêmico **Matheus Brito de Oliveira** matrícula n.º **4508065**

do Curso de Graduação em Medicina desta Universidade, no desenvolvimento de seu Trabalho de Conclusão de Curso referente à Disciplina:

() EMD254 Trabalho de Conclusão de Curso I (x) EMD301 Trabalho de Conclusão de Curso II

Desenvolvendo o Trabalho sobre o tema:

Avaliação do impacto do contexto extra-farmacológico (set & setting) no desfecho clínico do uso de cetamina na psiquiatria: uma revisão aberta

Dados do Orientador: () orientador interno (x) orientador externo

Nome (sem abreviatura): **TIAGO ARRUDA SANCHEZ**

E-mail: **tiago@medicina.ufrj.br**

Tel: (21)981737000

Assinatura e carimbo do Orientador(a):

Tiago Arruda Sanchez
Professor Associado, PhD
SIAPE1868300
Departamento de Radiologia
Faculdade de Medicina - UFRJ

Rio de Janeiro, 21/06/ 2024.