



COLEGIADO DO CURSO DE MEDICINA

LUIZA BRANDÃO FERNANDES
GLENA CLARA QUARESMA MOREIRA
GUSTAVO SAMPAIO LOBO
CARLOS ELIZEU BARBOZA FERREIRA

EFEITOS COLATERAIS E ESTRATÉGIAS DE GERENCIAMENTO NO USO CLÍNICO DA CETAMINA PARA DEPRESSÃO E PREVENÇÃO DO SUICÍDIO

**ITABUNA – BAHIA
MAIO/2024**

LUIZA BRANDÃO FERNANDES
GLENA CLARA QUARESMA MOREIRA
GUSTAVO SAMPAIO LOBO
CARLOS ELIZEU BARBOZA FERREIRA

**EFEITOS COLATERAIS E ESTRATÉGIAS DE
GERENCIAMENTO NO USO CLÍNICO DA CETAMINA
PARA DEPRESSÃO E PREVENÇÃO DO SUICÍDIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
médico/a pela Afya Faculdade de Ciências
Médicas de Itabuna, sob a orientação do
Professor Afonso Caio Fahning Castro.

ITABUNA – BAHIA
MAIO/2024

F363e

FERNANDES, Luiza Brandão

Efeitos colaterais e estratégias de gerenciamento no uso clínico da cetamina para depressão e prevenção do suicídio/Luiza Brandão Fernandes[et al]
--Itabuna: AFYA ITABUNA, 2024.1

Orientador: Prof.º Afonso Caio Fahning Castro.

Trabalho de Conclusão do Curso de Bacharelado em Medicina
pela Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna, BA – AFYA ITABUNA.

1.Cetamina.2. Depressão.3. Suicídio.4. Gerenciamento.
I. FERNANDES, Luiza Brandão. II. CASTRO, Afonso Caio Fahning.
III.Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna. IV. Título.

CDU:615

Catálogo Biblioteca Dr.ª Maria Odília Teixeira
Aline Andrade Ferraz – Bibliotecária CRB 5 – 001881/O

FERNANDES, Luiza Brandão. MOREIRA, Glена Clara Quaresma. LOBO, Gustavo Sampaio V. FERREIRA, Carlos Elizeu Barboza. **Efeitos colaterais e estratégias de gerenciamento no uso clínico da cetamina para depressão e prevenção do suicídio.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de médico/a pela Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna, sob a orientação do Professor Afonso Caio Fahning Castro. Itabuna: Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna, 2024.

FOLHA DE APROVAÇÃO

EFEITOS COLATERAIS E ESTRATÉGIAS DE GERENCIAMENTO NO USO CLÍNICO DA CETAMINA PARA DEPRESSÃO E PREVENÇÃO DO SUICÍDIO

**LUIZA BRANDÃO FERNANDES
GLENA CLARA QUARESMA MOREIRA
GUSTAVO SAMPAIO LOBO
CARLOS ELIZEU BARBOZA FERREIRA**

Aprovado em 23 de maio de 2024

BANCA EXAMINADORA



Professor Dr. Luciano de Oliveira Souza Tourinho
Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna



Professor Doutor Pedro Costa Campos Filho
Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna



Professora Mestra Mércia Margotto
Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 MATERIAIS E MÉTODOS / METODOLOGIA	7
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	8
4 CONCLUSÃO	17
REFERÊNCIAS	18

Efeitos colaterais e estratégias de gerenciamento no uso clínico da Cetamina para depressão e prevenção do suicídio

Side Effects and Management Strategies in the Clinical Use of Ketamine for Depression and Suicide Prevention

FERNANDES, Luiza Brandão¹

MOREIRA, Glenda Clara Quaresma²

LOBO, Gustavo Sampaio³

FERREIRA, Carlos Elizeu Barboza⁴

CASTRO, Afonso Caio Fahning

RESUMO

Introdução: A cetamina, inicialmente desenvolvida como anestésico, despertou interesse por suas propriedades antidepressivas e antissuicidas. Segundo a OMS, estima-se que atualmente cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de transtorno depressivo maior e, com a taxa de suicídio alarmante, a necessidade de tratamentos eficazes torna-se urgente. Embora a cetamina ofereça esperança com sua rápida eficácia antidepressiva, seus efeitos colaterais, como sintomas dissociativos e aumento da pressão arterial, apresentam desafios. Esta revisão aborda os efeitos colaterais da cetamina e suas estratégias de gerenciamento, visando otimizar sua utilização clínica para depressão e prevenção do suicídio, garantindo a segurança e o bem-estar dos pacientes. **Objetivos:** Objetivo geral: Avaliar os efeitos colaterais associados ao uso clínico da cetamina para tratamento da depressão e prevenção do suicídio, bem como examinar as estratégias de gerenciamento utilizadas para mitigar esses efeitos. Objetivos específicos: 1) Identificar os principais efeitos colaterais relatados em estudos clínicos e revisões sistemáticas que investigaram o uso da cetamina para tratamento da depressão e prevenção do suicídio. 2) Analisar as estratégias de gerenciamento empregadas para lidar com os efeitos colaterais da cetamina, incluindo intervenções farmacológicas e não farmacológicas. 3) Avaliar a eficácia e segurança das estratégias de gerenciamento adotadas para mitigar os efeitos colaterais da cetamina em pacientes com depressão e risco de suicídio, com base em evidências disponíveis na literatura científica. **Justificativa:** 1) Social: A investigação dos efeitos colaterais da cetamina é crucial para oferecer esperança a milhões de pessoas com depressão e reduzir o impacto social dessa condição incapacitante, assim como para combater as alarmantes taxas de suicídio. 2) Acadêmica: A pesquisa sobre cetamina promove avanços no entendimento da neurobiologia da depressão e do suicídio, além de contribuir para o desenvolvimento acadêmico em psiquiatria, neurociência e farmacologia. 3) Científica: Compreender os efeitos colaterais da cetamina é essencial para aprimorar os tratamentos psiquiátricos, orientar a prática clínica e fornecer evidências para a regulamentação de novas terapias. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão de literatura do tipo integrativa. Para a inclusão nesta revisão, foram considerados estudos que investigassem o uso clínico da cetamina para depressão e prevenção do suicídio, bem como

¹ Graduando em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna, glenaqmoreira@gmail.com

²Médico, Medicina de Tráfego, Psiquiatria, afonso.castro@afya.com.br

pesquisas que abordem os efeitos colaterais associados a essa substância e estudos que discutam estratégias de gerenciamento para minimizar tais efeitos. Foram incluídos apenas artigos publicados em periódicos revisados por pares e estudos originais publicados nos últimos 8 anos (2017 a 2024) para garantir relevância atualizada. Para a seleção dos estudos, foram realizadas buscas nas bases de dados Brasil Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Periódicos CAPES. **Resultados e discussão:** Após a realização da busca e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram identificados um total de dez estudos elegíveis para a presente pesquisa. Os achados destacam a importância de compreender e mitigar os efeitos colaterais, como a dissociação, despersonalização e dores de cabeça, para garantir a tolerabilidade e adesão ao tratamento. Além disso, a individualização do tratamento, adaptando-o às necessidades específicas de cada paciente, é enfatizada como fundamental para maximizar os benefícios terapêuticos da cetamina. **Conclusão:** A pesquisa destaca não apenas os danos significativos que a depressão maior causa na vida dos afetados, mas também a necessidade urgente de intervenções mais eficazes, especialmente para pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais. Os estudos revisados fornecem uma base sólida para a discussão sobre as oportunidades e desafios relacionados ao uso clínico da cetamina e escetamina no manejo da depressão maior e prevenção do suicídio.

Palavras-chave: Cetamina. Depressão. Suicídio. Gerenciamento.

ABSTRACT

Introduction: Ketamine, initially developed as an anesthetic, aroused interest for its antidepressant and antisuicidal properties. According to the WHO, it is estimated that currently around 350 million people around the world suffer from major depressive disorder and, with the alarming suicide rate, the need for effective treatments becomes urgent. While ketamine offers hope with its rapid antidepressant effectiveness, its side effects, such as dissociative symptoms and increased blood pressure, present challenges. This review addresses the side effects of ketamine and its management strategies, aiming to optimize its clinical use for depression and suicide prevention, ensuring the safety and well-being of patients. **Objectives:** General objective: To evaluate the side effects associated with the clinical use of ketamine for the treatment of depression and suicide prevention, as well as to examine the management strategies used to mitigate these effects. Specific objectives: 1) Identify the main side effects reported in clinical studies and systematic reviews that investigated the use of ketamine for treating depression and preventing suicide. 2) Analyze management strategies employed to address ketamine side effects, including pharmacological and non-pharmacological interventions. 3) Evaluate the effectiveness and safety of management strategies adopted to mitigate the side effects of ketamine in patients with depression and risk of suicide, based on evidence available in the scientific literature. **Rationale:** 1) Social: Investigating the side effects of ketamine is crucial to offering hope to millions of people with depression and reducing the social impact of this disabling condition, as well as combating alarming suicide rates. 2) Academic: Research on ketamine promotes advances in understanding the neurobiology of depression and suicide, in addition to contributing to academic development in psychiatry, neuroscience and pharmacology. 3) Scientific: Understanding the side effects of ketamine is essential to improve psychiatric treatments, guide clinical practice and provide evidence for the regulation of new therapies. **Methodology:** The present study is an integrative literature review. For inclusion in this review, studies that investigated the clinical use of ketamine for depression and suicide prevention were considered, as well as research that addresses the side effects associated with

this substance and studies that discuss management strategies to minimize such effects. Only articles published in peer-reviewed journals and original studies published in the last 8 years (2017 to 2024) were included to ensure up-to-date relevance. To select the studies, searches were carried out in the databases Brasil Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (VHL), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) and Periódicos CAPES. **Results and discussion:** After carrying out the search and applying the inclusion and exclusion criteria, a total of ten studies eligible for this research were identified. The findings highlight the importance of understanding and mitigating side effects, such as dissociation, depersonalization and headaches, to ensure tolerability and adherence to treatment. Furthermore, the individualization of treatment, adapting it to the specific needs of each patient, is emphasized as fundamental to maximizing the therapeutic benefits of ketamine. **Conclusion:** The research highlights not only the significant damage that major depression causes in the lives of those affected, but also the urgent need for more effective interventions, especially for patients who do not respond to conventional treatments. The studies reviewed provide a solid basis for discussion about the opportunities and challenges related to the clinical use of ketamine and esketamine in the management of major depression and suicide prevention.

Keywords: Ketamine. Depression. Suicide. Management.

1 INTRODUÇÃO

A cetamina é um agente anestésico e analgésico que pertence à classe dos anestésicos dissociativos e foi desenvolvida inicialmente pelo químico americano Calvin Stevens em 1962, na então Parke-Davis (atualmente, uma parte da Pfizer) (Mendes, 2018). Inicialmente, foi introduzida como uma alternativa ao fenciclidina (PCP), com propriedades anestésicas semelhantes, mas com menos efeitos colaterais psicodélicos (Lanna *et al.*, 2022).

No entanto, logo após sua descoberta, a cetamina mostrou potenciais efeitos além do campo anestésico, despertando interesse devido às suas propriedades antidepressivas e antissuicidas. Essa descoberta acendeu uma série de investigações clínicas e pré-clínicas para explorar seu potencial terapêutico nesses novos domínios (Cardoso, 2018).

A cetamina é uma substância multifuncional, que pode ser administrada por diversas vias, incluindo a intravenosa, intramuscular, intranasal, oral, tópica, inalatória e retal. Por ser hidro e lipossolúvel, permite uma distribuição mais ampla e rápida tanto pelo corpo quanto pela barreira hematoencefálica (Cohen *et al.*, 2018).

Uma das formas de administração mais comuns, e a mais pesquisada, é a intravenosa. Devido à capacidade de evitar o metabolismo de primeira passagem e de obter um maior controle da administração, foi a via mais utilizada no início dos estudos da cetamina como

medicamento analgésico na dor crônica, e, independentemente da doença de base, essa via tem demonstrado ser a mais eficaz em comparação às demais vias de administração (Kamp *et al.*, 2019; Culp *et al.*, 2021).

A Cetamina, quando administrada por via intravenosa, é diluída em solução salina e administrada lentamente ao longo de um período de tempo, geralmente cerca de 40 minutos a algumas horas. Durante a infusão, o paciente é monitorado de perto por profissionais de saúde para detectar qualquer reação adversa (Sadock; Sussman, 2018).

Logo, o interesse renovado na cetamina como uma possível intervenção terapêutica para a depressão resistente ao tratamento e a prevenção do suicídio, surge em meio a um cenário de necessidade premente por tratamentos mais eficazes (Mota, 2022). Somado a isso, compreender a prevalência da depressão e as taxas de suicídio em nível mundial é fundamental para contextualizar a importância das intervenções terapêuticas eficazes nessa área (Beserra, Rodrigues, 2021).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que cerca de 350 milhões de pessoas no mundo são diagnosticadas com transtorno depressivo maior (TDM), tornando-a uma das principais causas de incapacidade em termos de anos vividos com incapacidade (DALYs). Além disso, a cada 40 segundos, uma pessoa morre por suicídio, totalizando cerca de 800.000 mortes anualmente. Esses números destacam a urgência de identificar e implementar tratamentos eficazes para a depressão e a prevenção do suicídio (Faim *et al.*, 2024; Brasil, 2019).

Para mais, a depressão maior é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, afetando milhões de pessoas, enquanto a taxa de suicídio continua alarmantemente alta. Os tratamentos convencionais, como antidepressivos tradicionais e terapias psicossociais, muitas vezes apresentam limitações em termos de eficácia e velocidade de ação, deixando uma lacuna significativa no manejo dessas condições clínicas graves (Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a cetamina emergiu como uma possível esperança, com estudos preliminares sugerindo uma rápida e robusta eficácia antidepressiva, mesmo em pacientes que não responderam a outras formas de tratamento (Nobre, 2023; Coelho *et al.*, 2018; Camargo *et al.*, 2019). Entretanto, o uso clínico da cetamina para depressão e prevenção do suicídio não está isento de desafios e preocupações (Beserra, Rodrigues, 2021).

Enquanto seus potenciais benefícios terapêuticos são promissores, os efeitos colaterais associados ao seu uso podem ser significativos e, em alguns casos, limitantes. Estes podem incluir sintomas dissociativos, aumento da pressão arterial, distúrbios cognitivos, além de

potenciais riscos de abuso e dependência. Portanto, é crucial investigar esses efeitos colaterais de forma abrangente e entender as estratégias de gerenciamento para minimizá-los, garantindo assim uma prática clínica segura e eficaz (Cortes *et al.*, 2019; Lima *et al.*, 2020).

Esta revisão integrativa visa preencher essa lacuna no conhecimento, fornecendo uma análise abrangente dos efeitos colaterais associados ao uso clínico da cetamina para depressão e prevenção do suicídio, bem como examinando as estratégias de gerenciamento utilizadas para mitigar esses efeitos. Ao entender melhor esses aspectos, se pode contribuir para a otimização da prática clínica, maximizando os benefícios terapêuticos da cetamina enquanto se minimiza os riscos associados, promovendo assim a segurança e o bem-estar dos pacientes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão de literatura do tipo integrativa que visou investigar os efeitos colaterais e estratégias de gerenciamento no uso clínico da cetamina para depressão e prevenção do suicídio. A hipótese subjacente é que a cetamina, embora eficaz no tratamento da depressão e na prevenção do suicídio, está associada a diversos efeitos colaterais que necessitam de estratégias de gerenciamento específicas para otimizar seu uso clínico.

Para a inclusão nesta revisão, foram considerados estudos que investigassem o uso clínico da cetamina para depressão e prevenção do suicídio, bem como pesquisas que abordem os efeitos colaterais associados a essa substância e estudos que discutam estratégias de gerenciamento para minimizar tais efeitos. Foram incluídos apenas artigos publicados em periódicos revisados por pares e estudos originais publicados nos últimos 8 anos (2017 a 2024) para garantir relevância atualizada. Foram excluídos estudos que não abordaram especificamente a cetamina para depressão ou prevenção do suicídio, relatos de caso individual sem análise mais ampla, estudos não disponíveis em texto completo, revisões da literatura e estudos não publicados em inglês, espanhol ou português.

Na metodologia da pesquisa, foi inicialmente estabelecido um período de busca de artigos nos últimos 5 anos. No entanto, devido à escassez de material encontrado durante essa busca inicial, foi decidido estender o período de busca para os últimos 8 anos. Essa decisão foi tomada com o objetivo de garantir uma análise mais abrangente da literatura disponível sobre o tema em questão e maximizar a inclusão de estudos relevantes. Portanto, o período de busca foi ajustado para capturar uma gama mais ampla de informações atualizadas e

pertinentes à pesquisa. Essa modificação foi implementada para garantir a abrangência e a representatividade dos estudos incluídos na análise.

Para a seleção dos estudos, foram realizadas buscas nas bases de dados Brasil Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Periódicos CAPES. Essas bases foram escolhidas devido à sua ampla cobertura e relevância na área da saúde, permitindo uma busca eficaz pelos artigos relacionados ao uso clínico da cetamina para depressão e prevenção do suicídio, assim como para os efeitos colaterais e estratégias de gerenciamento associados. As buscas foram conduzidas utilizando combinações de termos relacionados ao tema, seguindo os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos.

Os resultados foram analisados qualitativamente, com foco na identificação e síntese dos efeitos colaterais associados ao uso da cetamina no tratamento da depressão e na prevenção do suicídio. Além disso, foram destacadas as estratégias de gerenciamento propostas na literatura para lidar com esses efeitos colaterais. A análise será organizada em categorias temáticas relevantes, permitindo uma compreensão abrangente do tema.

A interpretação dos resultados foi realizada considerando a consistência das evidências encontradas, suas implicações clínicas e possíveis lacunas na literatura identificada. Conclusões foram elaboradas com base na análise crítica dos estudos revisados, destacando as principais descobertas e fornecendo esclarecimento para futuras pesquisas e práticas clínicas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a realização da busca e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram identificados um total de dez estudos elegíveis para a presente pesquisa. O quadro a seguir (quadro 1) apresenta o título dos estudos, seus respectivos autores, o ano de publicação e as considerações finais destacadas em cada artigo. Esses estudos foram selecionados com base em sua relevância para o tema da pesquisa e fornecerão uma melhor compreensão sobre os efeitos colaterais e estratégias de gerenciamento no uso clínico da cetamina para depressão e prevenção do suicídio. A análise detalhada desses estudos será apresentada nas seções subsequentes, permitindo uma compreensão mais abrangente e aprofundada dos resultados encontrados.

Quadro 1. Título, autores, ano de publicação e considerações finais dos artigos científicos ligados aos efeitos colaterais e estratégias de gerenciamento no uso clínico da cetamina para depressão e prevenção do suicídio.

Título	Autores	Ano de publicação	Considerações finais
Infusões únicas, repetidas e de manutenção de Cetamina para depressão resistente ao tratamento: um estudo randomizado teste controlado	Jennifer L. Phillips, Sandhaya Norris, Jeanne Talbot, Meagan Birmingham, Taylor Hatchard, Abigail Ortiz, Olabisi Owoeye, Lisa A. Batten, Pierre Blier.	2020	Infusões repetidas de cetamina têm efeito cumulativo e efeitos antidepressivos sustentados. Reduções na depressão os sintomas foram mantidos entre os respondedores através de infusões uma vez por semana. Essas descobertas fornecem dados novos uma estratégia de administração eficaz para cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Estudos futuros devem expandir ainda mais a otimização da administração para melhor traduzir o uso de cetamina em ambientes clínicos.
Os efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento	Fernanda Moreira Franco, Ana Julia Modesto Lima, Natana Carol Alves, Rafaela Beatriz Silva, Talita Braga.	2020	Concluiu-se que a cetamina proporcionou benefício em importantes sintomas e ofereceu uma melhora clínica da depressão nos pacientes participantes. A realização de novas pesquisas é de expressiva importância a fim de possibilitar maiores evidências estatísticas e subsídios para oferecer uma opção concreta à biologia da depressão.
Eficácia e segurança da cetamina versus terapia eletroconvulsiva entre pacientes com episódio depressivo maior: uma revisão sistemática e meta-análise	Taeho Greg Rhee, Sung Ryul Shim, Brent P Forester, Andrew A Nierenberg, Roger S McIntyre, George I Papakostas, John H Krystal, Gerard Sanacora, Samuel T Wilkinson.	2022	Os resultados desta revisão sistemática e metanálise sugerem que a terapia eletroconvulsiva pode ser superior à cetamina para melhorar a gravidade da depressão na fase aguda, mas as opções de tratamento devem ser individualizadas e centradas no paciente.
Analizando a heterogeneidade da depressão: uma análise fatorial exploratória em escalas de avaliação de depressão comumente usadas	Elizabeth D. Ballard, Julia S. Yarrington, Cristan A. Fazendeiro, Marc S. Lener, Bashkim Kadriu, Níall Lally, Deonte Williams, Rodrigo Machado, Mark J. Niciu, Lawrence Park, Carlos Zarate Jr.	2018	A identificação empírica de construtos unidimensionais cria escores mais refinados que podem elucidar a conexão entre sintomas específicos e a fisiopatologia subjacente.

O efeito de uma dose única de cetamina intravenosa na ideação suicida: uma revisão sistemática e meta-análise de dados de participantes individuais	Samuel T. Wilkinson, Elizabeth D. Ballard, Michael H. Bloch, Sanjay J. Mathew, James W. Murrough, Adriana Feder, Pedro Sos, Gangue Wang, Carlos A. Zarate Jr, Gerard Sanacora.	2018	A cetamina reduziu rapidamente os pensamentos suicidas, dentro de 1 dia e por até 1 semana em pacientes deprimidos com ideação suicida. Os efeitos da cetamina sobre a ideação suicida foram parcialmente independentes dos seus efeitos sobre o humor, embora sejam necessários ensaios subsequentes em amostras transdiagnósticas para confirmar que a cetamina exerce um efeito específico sobre a ideação suicida. São necessárias pesquisas adicionais sobre a segurança a longo prazo da cetamina e sua eficácia na redução do risco de suicídio antes da implementação clínica.
Resultados cognitivos do estudo randomizado e controlado com cetamina para depressão em adultos	Donel M. Martin, Anna J. Harvey, Bernard Baune, Michael Berk, Gregory L. Carter, Vanessa Dong, Nick Glozier, Paulo Cola, Sean Hood, Dusan Hadz, Maree Hackett, Natalie Mills, Shanthi Sarma, Andrew Somogyi, Anthony Rodgers, Colleen K. Loo.	2024	As descobertas apoiam a segurança cognitiva de doses repetidas, fixas e crescentes, pelo menos a curto prazo, em pessoas com TDM resistente ao tratamento.
Aumento de doses repetidas de cetamina para depressão resistente ao tratamento com ideação suicida crônica: um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Dawn F. Ionescu, Kate H. Bentley, Matthias Eikermann, Norman Taylor, Oluwaseun Akeju, Michaela B. Doce, Kara J. Pavone, Samuel R. Petrie, Christina Dording, David Mischoulon, Jonathan E. Alpert, Emery N. Brown, Lee Baer, Matthew K. Nock, Maurizio Fava, Cristina Cusin.	2019	Doses repetidas e não crescentes de cetamina não superaram o placebo neste estudo duplo-cego, controlado por placebo, de pacientes com DRT grave e ideação suicida crônica atual. Este resultado pode apoiar os nossos dados abertos publicados anteriormente de que, nesta população ambulatorial grave e cronicamente doente, a dose comumente utilizada de 0,5 mg/kg não é suficiente.
Eficácia e segurança da escetamina intranasal para a rápida redução dos sintomas de depressão e suicídio em pacientes com risco iminente de suicídio: resultados de um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Carla M. Canuso, Jaskaran B. Singh, Maggie Fedgchin, Larry Alphas, Rosane Lane, Pilar Lima, Christine Pinter, David Hough, Gerard Sanacora,	2019	Estas descobertas preliminares indicam que a escetamina intranasal, em comparação com o placebo, administrada em adição ao tratamento padrão abrangente, pode resultar numa melhoria significativamente rápida dos sintomas depressivos, incluindo algumas medidas de ideação

	Husseini Manji, Wayne C. Drevets.		suicida, entre pacientes deprimidos com risco iminente de suicídio.
Cetamina para transtorno depressivo maior resistente ao tratamento: estudo cruzado duplo-cego controlado por ativo.	Glue, Paul; Neehoff, Shona; Beaglehole, Ben; Shadli, Shabah; McNaughton, Neil; Hughes-Medlicott, Natalie J Hughes-Medlicott.	2024	Nossos achados somam-se à literatura, confirmando a atividade da cetamina contra sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com DRT.
A carga no mundo real de adultos com transtorno depressivo maior com sintomas de insônia moderada ou grave nos Estados Unidos	Kruti Joshi, M. Janelle Cambron-Mellott, Halley Costantino, Alanna Pfau, Manish K. Jha.	2023	Entre adultos norte-americanos com TDM, a presença de sintomas de insônia moderada a grave está associada a uma carga adicional e prejuízos notáveis em vários desfechos de saúde em comparação com aqueles com TDM, mas com sintomas de insônia sem ou mínimos e população em geral sem TDM. Este estudo destaca a carga do MDDIS e a necessidade de uma melhor identificação e tratamento dos sintomas de insônia moderada a grave em adultos com TDM.

Fonte: Autores

O transtorno de depressão maior (TDM), comumente referido como depressão maior ou depressão clínica, é uma condição psiquiátrica caracterizada por uma tristeza profunda e persistente, perda de interesse ou prazer em atividades anteriormente apreciadas, e uma variedade de sintomas físicos e cognitivos que afetam a capacidade de funcionar no dia a dia (Wilkinson, Sanacora, 2019).

O diagnóstico do TDM, conforme descrito no DSM-5, requer a presença de pelo menos cinco dos seguintes sintomas durante um período de duas semanas, com alterações notáveis no funcionamento habitual da pessoa: humor deprimido na maior parte do dia, perda de interesse ou prazer em atividades, alterações significativas no peso ou apetite, distúrbios do sono, agitação ou retardo psicomotor, fadiga, sentimentos de inutilidade ou culpa, dificuldade de concentração, indecisão e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio. Esses sintomas não devem ser explicados por efeitos fisiológicos diretos de substâncias ou condições médicas gerais. Devem causar sofrimento significativo ou prejuízo funcional. É essencial que o diagnóstico seja feito por um médico com conhecimento na área de saúde mental qualificado

após uma avaliação completa do paciente (Teodoro, Simões, Gonçalves, 2021; Kataoka, Mendes, 2022; American Psychiatric Association, 2020).

Quanto à faixa etária, a depressão maior pode afetar pessoas de todas as idades, desde crianças até idosos. No entanto, é mais comum entre adultos jovens e de meia-idade. Em relação ao sexo, as mulheres têm uma probabilidade aproximadamente duas vezes maior de serem diagnosticadas com depressão maior em comparação com os homens, embora a razão para essa discrepância não seja totalmente compreendida e possa envolver fatores biológicos, psicológicos e sociais (Camargo *et al.*, 2019).

Os danos causados pela depressão maior na vida do afetado são significativos e abrangentes. Além do sofrimento emocional intenso, a depressão pode interferir nas relações interpessoais, no desempenho acadêmico ou profissional, na saúde física, nos hábitos de sono e alimentação, e na capacidade de desfrutar da vida. Muitas vezes, os sintomas da depressão podem levar a uma diminuição da produtividade no trabalho, ao isolamento social e, em casos extremos, ao suicídio. A depressão maior pode impactar adversamente todos os aspectos da vida de uma pessoa, resultando em uma qualidade de vida significativamente reduzida e aumentando o risco de problemas de saúde física e mental a longo prazo (Joshi *et al.*, 2023).

A relação entre o transtorno de depressão maior e o interesse no uso da cetamina para o tratamento da depressão e a prevenção do suicídio é significativa devido à necessidade urgente de intervenções mais eficazes, especialmente para pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais (Da Silva Mendes, 2023).

A cetamina, um anestésico dissociativo com propriedades antidepressivas emergentes, tem despertado interesse considerável na comunidade médica e científica devido à sua capacidade de induzir rápida melhora nos sintomas depressivos, inclusive em pacientes que não responderam a outros tratamentos. Pesquisas recentes sugerem que a cetamina pode ajudar a aliviar a depressão ao agir rapidamente em áreas do cérebro associadas à regulação do humor e da emoção (Da Silva Mendes, 2023; Kowalski, Delanogare, De Oliveira, 2021).

Além disso, a cetamina demonstrou efeitos promissores na redução da ideação suicida em pacientes com depressão grave e resistente ao tratamento. Uma rápida diminuição na ideação suicida após a administração de cetamina pode ser crucial para a segurança e a estabilização do paciente em situações de crise (Wilkinson *et al.*, 2018).

Portanto, o interesse no uso da cetamina para depressão e prevenção do suicídio está enraizado na busca por intervenções mais eficazes, especialmente para pacientes com depressão grave e risco aumentado de comportamento suicida (Wilkinson *et al.*, 2018). A capacidade da cetamina de agir rapidamente e produzir resultados positivos em pacientes

resistentes a outras terapias oferece esperança significativa para melhorar o manejo clínico dessas condições graves. No entanto, é importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para entender completamente os mecanismos de ação da cetamina e determinar sua eficácia a longo prazo e seus potenciais efeitos colaterais (Kowalski, Delanogare, De Oliveira, 2021).

Diante das evidências, fica claro que a cetamina oferece uma promissora opção terapêutica para pacientes com depressão resistente ao tratamento. Os resultados demonstram não apenas a eficácia da cetamina na redução dos sintomas depressivos, mas também a capacidade de manter esses efeitos ao longo do tempo, mesmo com infusões menos frequentes. Além disso, a diminuição dos efeitos colaterais, como a dissociação, com o uso repetido da cetamina sugere que estratégias de gerenciamento podem contribuir para maximizar os benefícios terapêuticos dessa intervenção. Portanto, é essencial considerar não apenas os efeitos antidepressivos da cetamina, mas também a gestão dos possíveis efeitos adversos no desenvolvimento de protocolos clínicos para o tratamento da depressão e prevenção do suicídio (Phillips *et al.*, 2020).

Um estudo sobre os efeitos colaterais e estratégias de gerenciamento no uso clínico da cetamina para depressão e prevenção do suicídio abordou um conjunto crucial de preocupações clínicas e terapêuticas. Nesse contexto, a presente pesquisa demonstrou os benefícios terapêuticos da cetamina na melhoria dos sintomas depressivos, incluindo a redução da ideação suicida em pacientes com depressão resistente ao tratamento. A observação dos efeitos colaterais, como despersonalização, desrealização e sintomas dissociativos, ressaltou a importância de entender e gerenciar essas reações adversas durante o tratamento com cetamina. Além disso, foi mencionada a necessidade de estudos adicionais para explorar a duração dos benefícios clínicos da cetamina e identificar estratégias de tratamento sustentáveis, aspectos que também foram destacados no desfecho. Portanto, os resultados do estudo forneceram uma base sólida para a discussão sobre os desafios e oportunidades relacionados ao uso clínico da cetamina para depressão e prevenção do suicídio, contribuindo para uma compreensão mais abrangente dos aspectos clínicos, terapêuticos e de segurança (Franco *et al.*, 2020).

Uma revisão sistemática e meta-análise a respeito da eficácia e segurança comparativas da cetamina em relação à terapia eletroconvulsiva (ECT) no tratamento da depressão maior, destacou a importância de compreender os efeitos colaterais associados ao uso clínico da cetamina. Embora a cetamina tenha demonstrado eficácia em reduzir os sintomas depressivos, é crucial reconhecer os potenciais efeitos adversos únicos desse

tratamento, como dor de cabeça e dores musculares. Esses efeitos, embora geralmente considerados menos graves em comparação com os associados à ECT, ainda podem ter implicações significativas para a tolerabilidade e adesão ao tratamento (Rhee *et al.*, 2022).

Portanto, ao utilizar a cetamina como parte de estratégias de gerenciamento da depressão e prevenção do suicídio, os clínicos devem estar atentos a esses efeitos colaterais e considerar medidas apropriadas para mitigá-los, como o uso de analgésicos ou ajustes na dosagem. Além disso, a individualização do tratamento, conforme sugerido pelos achados do estudo, continua sendo fundamental para garantir que as opções terapêuticas sejam adaptadas às necessidades específicas de cada paciente, maximizando os benefícios terapêuticos enquanto minimiza os riscos potenciais (Rhee *et al.*, 2022).

Ao abordar a complexidade da depressão, destaca-se a heterogeneidade dos sintomas depressivos e a necessidade de utilizar várias escalas de avaliação para uma avaliação abrangente. O estudo utilizou análise fatorial exploratória para identificar construtos unidimensionais nas escalas de avaliação de depressão mais comumente utilizadas. Os resultados revelaram oito fatores distintos: Humor Deprimido, Tensão, Cognição Negativa, Sono Prejudicado, Pensamentos Suicidas, Apetite Reduzido, Anedonia e Amotivação. A análise dos dados dos ensaios clínicos sugere que esses construtos unidimensionais podem revelar padrões de resposta ao tratamento que não são observados com as pontuações tradicionais das escalas individuais. No entanto, o estudo também aponta limitações, como o tamanho da amostra e a natureza resistente ao tratamento da população estudada. As conclusões destacam a importância de compreender os construtos unidimensionais da depressão para melhorar a precisão na descrição de biótipos depressivos e na medição da resposta ao tratamento (Ballard *et al.*, 2018).

Uma pesquisa examinou de forma abrangente o impacto da cetamina na redução da ideação suicida, com base em dados individuais de participantes de diversos ensaios clínicos. Os resultados revelaram que a cetamina apresentou efeitos significativos na redução da ideação suicida, persistindo por até uma semana após a administração. Além disso, a comparação com tratamentos de controle demonstrou uma maior eficácia da cetamina em relação à salina e ao midazolam. A discussão sobre a especificidade dos efeitos da cetamina, destacando a importância de recrutar populações de pacientes diversas, trouxe à tona questões importantes sobre sua aplicabilidade clínica. Embora os resultados sejam promissores, o estudo ressalta a necessidade de mais pesquisas para entender melhor os efeitos sustentados da cetamina, seu impacto no comportamento suicida e sua combinação com outras modalidades terapêuticas. Em conclusão, o artigo sugeriu a cetamina como tratamento de

ação rápida para pacientes em risco de suicídio, enfatizando a importância de uma abordagem cautelosa diante dos desafios e complexidades associados ao seu uso clínico (Wilkinson *et al.*, 2018).

Foi investigado os efeitos cognitivos da cetamina em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), uma condição difícil de tratar. Os pesquisadores empregaram um rigoroso desenho de estudo, incluindo um grande número de participantes e protocolos de dosagem variados. Surpreendentemente, não foram observadas diferenças significativas nos resultados cognitivos entre o grupo da cetamina e o grupo controle em nenhuma das coortes. No entanto, análises adicionais sugeriram que a cetamina pode oferecer potenciais benefícios para a velocidade de processamento cognitivo em alguns pacientes. Embora este estudo tenha proporcionado informações importantes sobre a segurança cognitiva da cetamina em doses repetidas a curto prazo, há limitações a considerar, como o tipo de testes cognitivos utilizados, que podem não capturar totalmente todos os aspectos da função cognitiva. Por fim, esses resultados ressaltam a necessidade de mais pesquisas para entender completamente os efeitos cognitivos da cetamina em diferentes regimes de dosagem e em subgrupos específicos de pacientes com DRT (Martin *et al.*, 2024).

É notável que vários estudos têm destacado os potenciais efeitos antidepressivos da cetamina em pacientes com DRT, embora permaneçam lacunas significativas em relação ao impacto das doses repetidas dessa substância no longo prazo. Um estudo duplo-cego randomizado procurou avaliar especificamente o efeito de seis infusões de cetamina em comparação com placebo em pacientes ambulatoriais com DRT e ideação suicida crônica. Surpreendentemente, durante a fase de infusão, não foram observadas diferenças significativas na gravidade da depressão ou na ideação suicida entre os grupos placebo e cetamina. Embora alguns pacientes tenham apresentado remissão da depressão ao final da fase de infusão e durante o acompanhamento de três meses, a taxa de resposta não foi significativamente diferente entre os dois grupos. No entanto, é importante considerar as limitações deste estudo, como o tamanho reduzido da amostra e a falta de controle sobre os regimes de medicação ambulatorial. Esses resultados sugerem que doses repetidas de cetamina, na dosagem padrão de 0,5 mg/kg, podem não ser suficientes para pacientes ambulatoriais com DRT grave e ideação suicida crônica, corroborando descobertas anteriores e destacando a necessidade de investigações mais aprofundadas sobre a eficácia dessa abordagem terapêutica (Ionescu *et al.*, 2019).

Ainda a respeito da DRT, um estudo confirmou a eficácia da cetamina administrada por via intramuscular (IM) na melhoria dos sintomas depressivos e ansiosos. Os resultados

corroboram estudos anteriores que destacam o potencial terapêutico dessa droga em pacientes refratários a tratamentos convencionais. Além disso, a avaliação da segurança e tolerabilidade da cetamina IM oferece percepções importantes para a prática clínica, demonstrando que essa via de administração é bem tolerada e pode ser uma alternativa viável à administração intravenosa (IV). A utilização da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) como ferramenta de avaliação dos sintomas de humor proporcionou uma abordagem centrada no paciente, permitindo que os próprios indivíduos quantificassem suas mudanças de forma objetiva ao longo do estudo (Glue *et al.*, 2024).

No entanto, reconheceu-se algumas limitações, como o uso de fentanil como controle psicoativo, que não refletiu adequadamente os efeitos da cetamina, e a falta de avaliação formal do cegamento de pacientes e avaliadores. Futuras pesquisas podem explorar alternativas de controle mais adequadas e investigar ainda mais as associações entre a resposta à cetamina e biomarcadores como o eletroencefalograma (EEG), fornecendo informações adicionais sobre os mecanismos subjacentes ao seu efeito antidepressivo. Concisamente, esses achados oferecem uma base sólida para orientar abordagens terapêuticas inovadoras e individualizadas no manejo da DRT, visando melhorar significativamente a qualidade de vida desses pacientes (Glue *et al.*, 2024).

Por meio de um ensaio duplo-cego e multicêntrico, com o objetivo de investigar a eficácia da escetamina intranasal como um complemento ao tratamento padrão para depressão maior, especialmente em pacientes com um risco iminente de suicídio, os autores compararam os efeitos da escetamina com um placebo, administrados duas vezes por semana ao longo de quatro semanas. Os resultados revelaram uma melhora significativamente maior na pontuação da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) nas primeiras 4 e 24 horas após a administração da escetamina em comparação com o placebo, embora essa diferença não tenha sido mantida no dia 25. Além disso, observou-se uma redução significativa nos pensamentos suicidas no grupo que recebeu escetamina após 4 horas, indicando um efeito positivo sobre a ideação suicida. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas no julgamento global dos médicos sobre o risco de suicídio entre os grupos. Os eventos adversos mais comuns associados à escetamina foram náusea, tontura, dissociação, sabor desagradável e dor de cabeça. Sucintamente, esses achados preliminares sugerem que a escetamina intranasal pode oferecer uma melhoria rápida e significativa nos sintomas depressivos, incluindo aspectos da ideação suicida, em pacientes deprimidos com risco iminente de suicídio, quando administrada em conjunto com o tratamento padrão abrangente (Canuso *et al.*, 2019).

Os achados destacam a importância de compreender e mitigar os efeitos colaterais, como a dissociação, despersonalização e dores de cabeça, para garantir a tolerabilidade e adesão ao tratamento. Além disso, a individualização do tratamento, adaptando-o às necessidades específicas de cada paciente, é enfatizada como fundamental para maximizar os benefícios terapêuticos da cetamina. Enquanto os estudos mostram promissores efeitos da cetamina na redução da ideação suicida e na melhoria dos sintomas depressivos, é essencial continuar investigando seus efeitos a longo prazo e explorar estratégias de tratamento sustentáveis. Em última análise, este estudo oferece informações para orientar a prática clínica, destacando a importância de uma abordagem cautelosa e individualizada no uso da cetamina para depressão e prevenção do suicídio.

4 CONCLUSÃO

Com base nas descobertas apresentadas, é evidente que o TDM representa uma condição complexa e debilitante que afeta uma ampla gama de indivíduos em diferentes estágios da vida. A pesquisa destaca não apenas os danos significativos que a depressão maior causa na vida dos afetados, mas também a necessidade urgente de intervenções mais eficazes, especialmente para pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais.

O interesse crescente no uso da cetamina para o tratamento da depressão e prevenção do suicídio oferece uma nova perspectiva terapêutica. A cetamina demonstrou não apenas rápida eficácia na redução dos sintomas depressivos, mas também na diminuição da ideação suicida, especialmente em pacientes com DRT. No entanto, é crucial reconhecer os potenciais efeitos adversos associados ao uso da cetamina, como dissociação e outros sintomas cognitivos e físicos, que requerem uma abordagem cuidadosa e individualizada.

Além disso, a investigação sobre a eficácia da escetamina intranasal como um complemento ao tratamento padrão oferece perspectivas promissoras, particularmente em pacientes com risco iminente de suicídio. Embora os resultados preliminares sugiram uma melhora significativa nos sintomas depressivos e na ideação suicida, é essencial continuar pesquisando para entender melhor a eficácia a longo prazo e os potenciais efeitos adversos desse tratamento.

Por fim, os estudos revisados fornecem uma base sólida para a discussão sobre as oportunidades e desafios relacionados ao uso clínico da cetamina e escetamina no manejo da

depressão maior e prevenção do suicídio. No entanto, é fundamental realizar mais pesquisas para aprimorar nossa compreensão dos mecanismos de ação, eficácia a longo prazo e segurança dessas intervenções, visando oferecer opções terapêuticas mais eficazes e seguras para aqueles que enfrentam essa condição debilitante.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (2020). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing.

BALLARD, Elizabeth D. et al. Parsing the heterogeneity of depression: An exploratory factor analysis across commonly used depression rating scales. **Journal of affective disorders**, v. 231, p. 51-57, 2018.

BESERRA, Fernando; RODRIGUES, Sandro. **Psicodélicos no Brasil: ciência e saúde coleção psicodélicos no Brasil** - volume 01. Editora CRV, 2021.

CAMARGO, Anderson *et al.* **Participação da mTOR na potencialização do efeito tipo-antidepressivo da cetamina pela guanosina no teste da alimentação suprimida pela novidade**. 2019.

CAMARGO, Gabriel Aurélio et al. Causas de depressão em crianças e adolescentes. **Revista Educação em Saúde**, v. 7, p. 189-199, 2019.

CANUSO, Carla M. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **FOCUS, A Journal of the American Psychiatric Association**, v. 17, n. 1, p. 55-65, 2019.

CARDOSO, Nayara Araújo. **Efeitos comportamentais e neuroquímicos do beta-carbetoileno em modelos experimentais de ansiedade e depressão em camundongos**. 2018.

COELHO, Lilian Maria Godeiro *et al.* **Análise da eficácia e segurança do uso da cetamina endovenosa na depressão unipolar resistente ao tratamento: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados**. 2018.

COHEN, S. P. et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 43, n. 5, p. 1, jun. 2018.

CORTES, Julia Vieira Ferreira et al. **Uso de ketamina no transtorno depressivo crônico grave com ideação suicida e automutilação.** 2019.

CULP, C.; KIM, H. K.; ABDI, S. Ketamine Use for Cancer and Chronic Pain Management. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 2 fev. 2021.

DA SILVA MENDES, Lucas Ferrari et al. Potencial terapêutico da cetamina em transtornos depressivos. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e15812240153-e15812240153, 2023.

FAIM, Raissa Fiorese Procópio et al. Microbiota intestinal e depressão: Uma revisão de escopo explorando as interações subjacentes ao transtorno depressivo. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 4, p. e6113445507-e6113445507, 2024.

FRANCO, F. M.; LIMA, A. J. M.; ALVES, N. C.; SILVA, R. B.; BRAGA, T. Os efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento / The ketamine effects in patients with resistant-treatment depression. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 6, n. 6, p. 36999–37016, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n6-293. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/11568>.

GUTIÉRREZ-ROJAS, Luis et al. **Prevalência e correlatos do transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática.** Debates em Psiquiatria, v. 12, p. 1-44, 2022.

IONESCU, Dawn F. et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: a randomized, double blind, placebo controlled trial. **Journal of affective disorders**, v. 243, p. 516-524, 2019.

JOSHI, Kruti et al. The real-world burden of adults with major depressive disorder with moderate or severe insomnia symptoms in the United States. **Journal of affective disorders**, v. 323, p. 698-706, 2023.

KAMP, J. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for NMDA-receptor antagonist ketamine in the treatment of chronic neuropathic pain: an update of the most recent literature. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 15, n. 12, p. 1033–1041, 13 nov. 2019.

KATAOKA, ALEXANDRE; MENDES, CAMILA CRISTINA SILVA. Implicações psicológicas nos pacientes com bromidrose. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 36, p. 443-450, 2022.

KOWALSKI, Layza; DELANOGARE, Eslen; DE OLIVEIRA, Tiago Bittencourt. Um novo olhar para o tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão dos estudos clínicos realizados com cetamina e escetamina. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 33, n. 3, p. 134-154, 2021.

LANNA, Antônio de Pádua Santos *et al.* **Uso de cetamina via subcutânea para pacientes com crise suicida em hospitais gerais: translação do conhecimento na proposição de um protocolo de tratamento.** 2022.

LIMA, Ana Júlia Modesto *et al.* **Os efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento.** 2020.

MARTIN, Donel M. *et al.* Cognitive outcomes from the randomised, active-controlled Ketamine for Adult Depression Study (KADS). **Journal of Affective Disorders**, 2024.

MENDES, Patrícia Franciscone. **A cetamina associada ou não ao álcool, quais as consequências toxicológicas e sua influência no estresse oxidativo? Estudo em ratos.** 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (2019). Conselho nacional de saúde. **“Um suicídio ocorre a cada 40 segundos no mundo, diz Organização Mundial da Saúde”**. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/809-um-suicidio-ocorre-a-cada-40-segundos-no-mundo-diz-organizacao-mundial-da-saude>.

MOTA, José Pedro Nogueira da. **Ao Encontro da Cura: trilhando os caminhos do Xamanismo com recurso a substâncias psicadélicas.** 2022. Dissertação de Mestrado.

NOBRE, Rodrigo Silva. **Cetamina melhora alteração comportamental depressivo símile induzida pela administração crônica de dexametasona em ratos.** 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. (2020). **Depressão**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>.

PHILLIPS, Jennifer L. *et al.* Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. **Focus**, v. 18, n. 2, p. 236-243, 2020.

RHEE, Taeho Greg *et al.* Efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy among patients with major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. **JAMA psychiatry**, v. 79, n. 12, p. 1162-1172, 2022.

SADOCK, Benjamin J.; SADOCK, Virginia A.; SUSSMAN, Norman. **Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock-6.** Artmed Editora, 2018.

TEODORO, Elizabeth Fátima; SIMÕES, Alexandre; GONÇALVES, Gesianni Amaral. DSM-5 e as alterações dos transtornos de humor: uma análise crítica à luz da teoria psicanalítica. **Mental**, v. 13, n. 23, p. 52-78, 2021.

WILKINSON ST, Katz RB, Toprak M, Webler R, Ostroff RB, Sanacora G. Acute and Longer-Term Outcomes Using Ketamine as a Clinical Treatment at the Yale Psychiatric Hospital. *J Clin Psychiatry*. 2018 Jul 24;79(4):17m11731. doi: 10.4088/JCP.17m11731. PMID: 30063304; PMCID: PMC6296748.

WILKINSON, S. T., Sanacora, G. (2019). Considerations on the Off-Label Use of Ketamine as a Treatment for Mood Disorders. **JAMA**, 321(8), 737-738. DOI: 10.1001/jama.2019.0086.

WILKINSON, Samuel T. et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. **American journal of psychiatry**, v. 175, n. 2, p. 150-158, 2018.