

EFICÁCIA DO USO DA CETAMINA PARA TRATAMENTO DA DEPRESSÃO REFRATÁRIA AO TRATAMENTO CONVENCIONAL

**JOSÉ LUCAS SILVA CARVALHO¹; SANTIAGO VANDERLEI RIBEIRO²; CAMILA
SILVA E SOUZA³**

¹ Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR). E-mail: joselucassc10@gmail.com.

² Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR). E-mail: santiagovanderleiribeiro@gmail.com.

³ Docente do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR). E-mail: camila.silvasouza@fesar.edu.br.

RESUMO

A depressão é um importante problema de saúde pública, sendo a terceira principal causa de incapacidade no mundo. Cerca de um terço dos pacientes com depressão apresentam um quadro de depressão refratária ao tratamento convencional, responsável por gerar piora na qualidade de vida dos pacientes e sofrimento importante. Portanto, o objetivo desse artigo é analisar a ação da cetamina nos sintomas depressivos, bem como avaliar seu uso na depressão refratária às medicações convencionais. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, para realização das pesquisas foram utilizadas as seguintes bases de dados: PUBMED e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), publicados no período de 2018 a 2023. Um total de 12 artigos foram selecionados para a revisão final. A cetamina exerce seus efeitos antidepressivos restaurando anormalidades da rede em regiões importantes no estresse, na resiliência e na regulação do humor. Especificamente, é proposto que a cetamina tem a capacidade de melhorar o controle cognitivo das emoções, melhorando a conectividade entre as regiões frontais e as estruturas límbicas mais profundas, resultando numa melhoria dos sintomas depressivos. Desta forma, entender os benefícios do uso da cetamina na depressão pode proporcionar um melhor acesso e qualidade de vida para estes pacientes que apresentam depressão refratária ao tratamento.

Palavras-chave: Cetamina; Eficácia; Transtorno Depressivo Resistente a Tratamento.

EFFICACY OF KETAMINE FOR THE TREATMENT OF DEPRESSION REFRACTORY TO CONVENTIONAL TREATMENT

ABSTRACT

Depression is a major public health problem and the third leading cause of disability worldwide. Around a third of patients with depression present with depression that is refractory to conventional treatment, which is responsible for worsening the patient's quality of life and causing significant suffering. Therefore, the aim of this article is to analyze the action of ketamine on depressive symptoms, as well as to evaluate its use in depression refractory to conventional medications. This is an integrative literature review, and the following databases were used to conduct the research: PUBMED and the Virtual Health Library (VHL), published between 2018 and 2023. A total of 12 articles were selected for the final review. Ketamine exerts its antidepressant effects by restoring network abnormalities in regions important in stress, resilience and mood regulation. Specifically, it is proposed that ketamine has the ability to improve cognitive control of emotions by improving connectivity between frontal regions and deeper limbic structures, resulting in an improvement in depressive symptoms. In this way, understanding the benefits of using ketamine in depression can provide better access and quality of life for these patients with treatment-refractory depression.

Keywords: Depressive Disorder, Treatment-Resistant; Efficacy; Ketamine.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), saúde mental é o estado de bem-estar em que o indivíduo percebe as suas habilidades, consegue lidar com suas tensões diárias e ser produtivo, contribuindo com a sociedade. Entre algumas características da saúde mental estão: a autoconfiança, a auto orientação, assumir responsabilidades e fazer esforços necessários, confiabilidade e saber trabalhar e construir vínculos com a comunidade (CAMPBELL, 2008; OMS, 2018).

A depressão é um importante problema de saúde pública, sendo a terceira principal causa de incapacidade no mundo. A depressão é diferente das flutuações habituais de humor e dos episódios depressivos comuns. Afeta aproximadamente 350 milhões de indivíduos em todo o mundo, e resulta em sofrimento pessoal. Em meio às diversas problemáticas que envolvem a depressão, apresenta-se a depressão refratária que é caracterizada por sintomas crônicos de longo prazo que não respondem adequadamente aos tratamentos padrão, a exemplo dos antidepressivos comuns e a psicoterapia (CORRIGER; PICKERING, 2019; ROCHA; HARA; BARBOSA, 2016).

Devido a esta refratariedade, iniciaram-se estudo com doses subanestésicas de cetamina para o tratamento da depressão. A dose única de cetamina tem ação rápida sobre os sintomas depressivos, e essa ação persiste até por uma semana, o que sugere seu possível papel na neuroplasticidade. O efeito neuropsiquiátrico da dose subanestésica de cetamina ajuda no tratamento de a ideação suicida e reduz a automutilação ou o suicídio, além da redução dos sintomas depressivos (MANDAL; SINHA; GOYAL, 2019).

A cetamina é um medicamento bloqueador dos receptores de glutamato aprovado para o uso anestésico, tornou-se alvo de pesquisas por seus efeitos antidepressivos e possíveis efeitos antissuicidas. A cetamina subanestésica normalmente, 0,5 mg/kg intravenosa exibe efeitos antidepressivos potentes, rápidos e bem replicados para condições difíceis de tratar, como depressão resistente ao tratamento e depressão bipolar. Os efeitos antidepressivos são detectados aproximadamente 2 horas após a infusão e continuam muito além da meia-vida de eliminação do medicamento de 2,5 a 3 horas (PRICE *et al.*, 2022).

Assim, o objetivo do presente artigo é analisar a ação da cetamina nos sintomas depressivos. Este artigo se justifica pela necessidade em analisar terapias alternativas ao tratamento tradicional da depressão, devido às altas taxas de refratariedade, A pesquisa sobre cetamina oferece uma nova esperança para pacientes com depressão refratária, possivelmente revolucionando o tratamento desta condição incapacitante. A depressão refratária é um grave problema de saúde pública, afetando milhões de pessoas que não respondem aos tratamentos

convencionais, como antidepressivos e psicoterapia. Essa forma crônica e resistente de depressão contribui significativamente para a incapacidade global, causando profundo sofrimento pessoal e impacto negativo na qualidade de vida. Estudos recentes sobre doses subanestésicas de cetamina mostraram resultados promissores, com efeitos rápidos e duradouros na redução dos sintomas depressivos e na ideação suicida, sugerindo um papel potencial na neuroplasticidade. Assim, a cetamina surge como uma abordagem inovadora e eficaz, oferecendo novas perspectivas de tratamento e melhoria na saúde mental de indivíduos que sofrem de depressão refratária, transformando a maneira como essa condição é gerenciada e tratada.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual apresenta como característica a síntese dos resultados de pesquisas anteriores, realizando o direcionamento para um padrão de busca sistematizado e seleção dos artigos a serem revisados a partir de uma questão norteadora. Para a construção da revisão foram seguidas as seguintes etapas: elaboração da pergunta de pesquisa, busca nas bases de dados, categorização dos estudos, avaliação, análise e interpretação dos resultados, e síntese do conhecimento (CROSSETTI, 2012).

A fim de realizar as pesquisas nas bases de dados foi elaborada a seguinte questão norteadora: *“Qual o mecanismo de ação da cetamina na depressão refratária?”*.

A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine – National e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores e palavras-chave foram obtidos por consulta ao Descritores de Ciências em Saúde (DECS). No decorrer da busca os descritores foram cruzados entre si com o uso do operador booleano “AND”. O quadro 1 demonstra os descritores que foram utilizados neste estudo, assim como as combinações para a busca.

Quadro 1. Descritores utilizados

PUBMED/ BVS
“Ketamine” OR “NMDA-Receptor antagonist” AND “Depressive disorder”

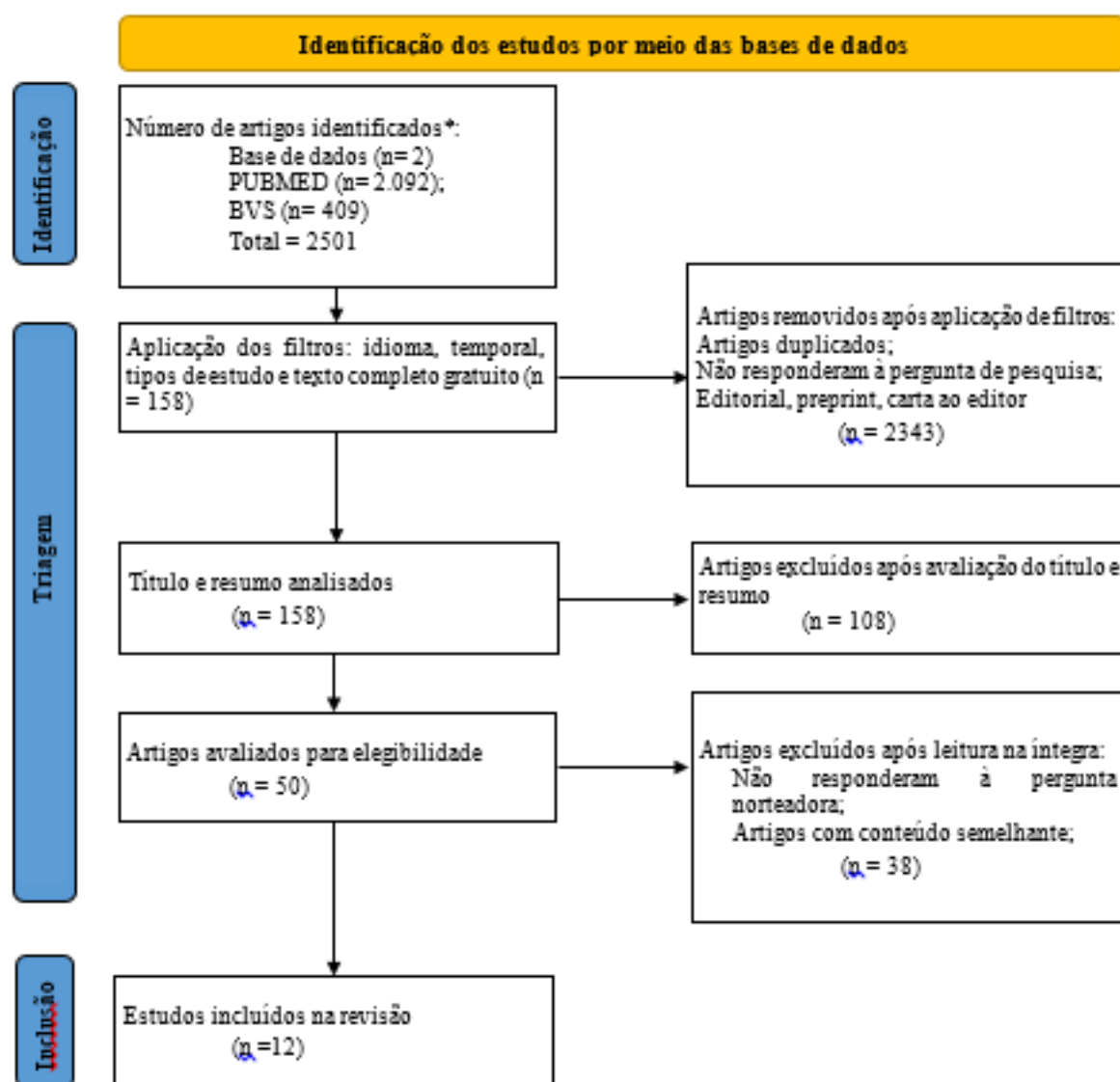
Fonte: Autores, 2023

Após a pesquisa nas bases de dados, foi utilizado o filtro de idioma, sendo incluídos artigos em inglês, português e espanhol, no período de 2018 a 2023. Posteriormente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos a fim de verificar se apresentavam a temática abordada. Após este processo, os artigos restantes foram lidos na íntegra, buscando eleger os estudos que

responderem à pergunta norteadora e, assim, coletar os resultados. A figura 1 demonstra as etapas e os resultados da pesquisa.

Os artigos que não foram compatíveis com os critérios já descritos foram excluídos, bem como aqueles que não responderam à questão norteadora e os que foram confeccionados em outro idioma, devido à dificuldade de compreensão e qualidade desses. Além disso, foram excluídos os artigos de opinião, editoriais, pesquisas sem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e artigos de revisão narrativa, integrativa e sistemática. Para os artigos incluídos foram analisados a identificação da publicação (título, volume, número e ano), a autoria, os objetivos da pesquisa, o local de realização do estudo, o método e o tipo de estudo.

Figura 1. Fluxograma “flowchart” PRISMA para seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: Autores, 2023

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra deste estudo foi constituída por 12 artigos. A maioria apresentou desenho metodológico de ensaio clínico randomizado 83,33% (10/12), e 16,66% foram revisões sistemáticas com metanálise (2/12). Um ensaio clínico randomizado (ECR) testa a eficácia e segurança de intervenções médicas, alocando aleatoriamente os participantes em grupos de tratamento e controle, muitas vezes com cegamento para minimizar vieses e garantir que as diferenças observadas sejam devidas à intervenção. Já uma revisão sistemática com metanálise busca, seleciona e avalia todas as evidências disponíveis sobre uma questão específica de maneira rigorosa e padronizada, combinando quantitativamente os resultados dos estudos incluídos para gerar uma estimativa única do efeito da intervenção, oferecendo uma visão mais precisa e confiável de sua eficácia e segurança. Do total de artigos analisados, os anos com maior número de artigos sobre esta temática foi 2021 com 33,33% (4/12). Todos os artigos estavam redigidos em inglês (Quadro 2).

Quadro 2. Caracterização das evidências científicas incluídas na revisão integrativa.

	AUTO RES	ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	BENEFÍCIOS DA CETAMINA
Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis	(BAHJI ; VAZQ UEZ; ZARA TE JUNIO R, 2020)	2020	Revisão sistemática e metanálise	Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia comparativa e tolerabilidade da racêmica e da cetamina/ para o tratamento da depressão maior unipolar e bipolar.	Os desfechos primários foram resposta e remissão da depressão, mudança na gravidade da depressão, tendência suicida, retenção no tratamento, abandonos e abandonos devido a eventos adversos.
Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A	(DALY <i>et al.</i> , 2019)	2019	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia do spray nasal de cetamina mais um antidepressivo oral em comparação com um antidepressivo oral mais spray nasal placebo	Para pacientes com depressão resistente ao tratamento que apresentaram remissão ou resposta após o tratamento com cetamina, a continuação do spray nasal de cetamina, além do

Randomized Clinical Trial				no retardamento da recaída de sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento em remissão estável após um curso de indução e otimização de spray nasal de cetamina mais um antidepressivo oral.	tratamento com antidepressivo oral, resultou em superioridade clinicamente significativa no retardo da recaída em comparação com o antidepressivo mais placebo.
Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression	(PHILLIPS et al., 2020)	2020	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a redução da ideação suicida com uma única infusão de cetamina em comparação com um controle ativo e a supressão prolongada da ideação suicida com infusões repetidas e de manutenção.	Em comparação com midazolam, uma única infusão de cetamina provocou maior redução na ideação suicida em pacientes com depressão resistente ao tratamento, com efeitos máximos medidos 7 dias após a infusão.
Habenula Connectivity and Intravenous Ketamine in Treatment-Resistant Depression	(RIVAS-GRAJALES et al., 2021)	2021	Ensaio clínico randomizado	Analisar o mecanismo de ação da cetamina na habenula em pacientes com transtorno depressivo maior	Os neurocircuitos do córtex parahipocampal são influenciados pela cetamina na ativação de vias que regulam a plasticidade sináptica e o crescimento dendrítico.

Benefit–Risk Assessment of Esketamine Nasal Spray vs. Placebo in Treatment-Resistant Depression	(KATZ <i>et al.</i> , 2021)	2021	Ensaio clínico randomizado	Avaliar o risco-benefício de cetamina + antidepressivos orais em comparação com antidepressivos orais + placebo como tratamento de indução e manutenção na depressão resistente ao tratamento.	Em pacientes com depressão resistente ao tratamento, o spray nasal de cetamina como tratamento de indução e manutenção, juntamente com um antidepressivo oral recém-iniciado, apresentam vantagem de início rápido do efeito e eficácia sustentada sobre os efeitos adversos transitórios que são clinicamente controláveis.
The effect of esketamine in patients with treatment-resistant depression with and without comorbid anxiety symptoms or disorder	(DALY <i>et al.</i> , 2021)	2021	Ensaio Clínico Randomizado	Explorar a eficácia da cetamina associada a um antidepressivo em pacientes com depressão resistente ao tratamento com ou sem ansiedade comórbida.	O uso do spray nasal de cetamina associada ao antidepressivo oral apresenta efeito benéfico para pacientes com depressão resistente ao tratamento independente de existir ansiedade comórbida
International pooled patient-level meta-analysis of ketamine infusion for depression: In search of clinical moderators	(PRICE <i>et al.</i> , 2022)	2022	Metanálise	Esclarecer o papel potencial da cetamina intravenosa no tratamento da depressão.	Cetamina reduz de forma robusta os sintomas depressivos numa gama heterogênea de pacientes, com benefício em relação ao placebo ainda maior em pacientes mais resistentes a medicamentos anteriores.

The effect of single administration of intravenous ketamine augmentation on suicidal ideation in treatment-resistant unipolar depression: Results from a randomized double-blind study	(FEENEY <i>et al.</i> , 2021)	2021	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar o efeito de uma única infusão de cetamina intravenosa (IV) na ideação suicida em pacientes com depressão resistente ao tratamento	Uma única infusão de cetamina intravenosa pode ter um papel como complemento aos tratamentos padrão em pacientes com depressão refratária ao tratamento e ideação suicida.
Oral esketamine for treatment-resistant depression: rationale and design of a randomized controlled trial	(SMITH-APELD OORN <i>et al.</i> , 2019)	2019	Ensaio Clínico Randomizado	Examinar as propriedades antidepressivas da cetamina oral em pacientes com depressão resistente ao tratamento, conforme determinado por meio de escalas de avaliação clínica.	O uso de cetamina oral, poderia atender à necessidade urgente de um tratamento facilmente aplicável, seguro, repetível e eficaz para pacientes com depressão resistente ao tratamento.

Neurocognitive effects of subanesthetic serial ketamine infusions in treatment resistant depression	(ZAVALLIANG OS-PETROPULU <i>et al.</i> , 2023)	2023	Ensaio Clínico Randomizado	Investigar como o tratamento com cetamina na DRT afeta diferentes domínios cognitivos e se relaciona com a resposta antidepressiva.	O antidepressivo cetamina leva à melhora da função neurocognitiva, que persiste por pelo menos 5 semanas. As melhorias neurocognitivas observadas parecem independentes da resposta antidepressiva, sugerindo que a cetamina pode ter como alvo sistemas cerebrais funcionais sobrepostos, mas distintos.
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	(JAMIESON <i>et al.</i> , 2023)	2023	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar a qualidade de vida e o estado de saúde de pacientes com depressão refratária ao tratamento, que foram tratados com spray nasal de cetamina e um antidepressivo oral versus spray nasal placebo e um AD.	Foram observadas maiores melhorias na qualidade de vida e no estado de saúde entre pacientes com depressão refratária ao tratamento tratados com cetamina e antidepressivo oral em relação ao antidepressivo oral e o placebo.
A randomized, double-blind, active placebo-controlled study of efficacy, safety, and durability of repeated vs single subanesthetic	(SHIROMA <i>et al.</i> , 2020)	2020	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar a eficácia, segurança e durabilidade de cetamina subanestésica repetida versus única para depressão resistente ao tratamento	A cetamina repetida mostrou maior eficácia antidepressiva em comparação ao midazolam após cinco infusões antes de receber uma única infusão de cetamina. A remissão e a

ketamine for treatment-resistant depression					resposta favoreceram as seis cetaminas após as infusões 4 e 5, respectivamente, em comparação com o midazolam antes de receber a infusão única de cetamina.
---	--	--	--	--	---

Fonte: Autores, 2023

Os efeitos antidepressivos imediatos e retardados da cetamina, que são independentes das suas concentrações sanguíneas sustentadas, podem basear-se em diferentes mecanismos. Os estudos concentraram-se na ação antagonista não competitiva do receptor NMDA (N-metil D-Aspartato) e na subsequente ativação dos receptores AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico), conduzindo ao efeito antidepressivo agudo. A modulação dos receptores de glutamato desencadeia a jusante a modulação da síntese e liberação do fator neurotrófico derivado do cérebro e aumenta a plasticidade sináptica por meio da ativação de alvos moleculares (SHIROMA *et al.*, 2020).

Em relação aos outros anestésicos, uma única infusão de cetamina provocou maior redução na ideação suicida em pacientes com depressão resistente ao tratamento em relação ao uso do midazolam, com efeitos máximos medidos 7 dias após a infusão. Além disso, o estudo realizado por Shiroma *et al.* (2020) relatou que o uso da cetamina repetida mostrou maior eficácia antidepressiva em comparação ao midazolam após cinco infusões antes de receber cetamina única como última infusão. No entanto, a cetamina em série teve maiores efeitos colaterais em comparação ao midazolam mais cetamina isolada, a exemplo da dissociação aguda, leve e transitória (PHILLIPS *et al.*, 2020).

Ao analisar o uso do spray nasal de cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento, o spray nasal de cetamina como tratamento de indução e manutenção, juntamente com um antidepressivo oral recém-iniciado, oferece uma vantagem no rápido início do efeito e na eficácia sustentada sobre os efeitos adversos transitórios que são clinicamente controláveis e resolvidos principalmente no dia da administração em relação ao uso isolado de antidepressivo (DALY *et al.*, 2019; DALY *et al.*, 2021; KATZ *et al.*, 2021).

Uma única infusão de cetamina intravenosa pode ter um papel como complemento aos tratamentos padrão em pacientes com depressão refratária ao tratamento e ideação suicida. A problemática envolvendo uma infusão única de cetamina é a rápida recorrência dos sintomas,

sendo a melhor opção o uso concomitante de infusões contínuas de cetamina e antidepressivo oral. Com isso, há melhora significativa na qualidade de vida, estado de saúde e resultados funcionais do paciente (FEENEY *et al.*, 2021; JAMIESON *et al.*, 2023; SMITH-APELDOORN *et al.*, 2019).

A cetamina leva à melhora da função neurocognitiva, que persiste por pelo menos 5 semanas. As melhorias neurocognitivas observadas parecem independentes da resposta antidepressiva, sugerindo que a cetamina pode ter como alvo sistemas cerebrais funcionais sobrepostos, mas distintos. A habenula, estrutura do sistema diencefálico que atua como uma interface entre o prosencéfalo límbico e os núcleos do tronco cerebral que modulam a recompensa e os estados afetivos, foi associada ao mecanismo de ação da cetamina na depressão refratária ao tratamento (RIVAS-GRAJALES *et al.*, 2021; ZAVALIANGOS-PETROPULU *et al.*, 2023).

A cetamina exerce seus efeitos antidepressivos restaurando anormalidades da rede em regiões importantes no estresse, na resiliência e na regulação do humor. Especificamente, é proposto que a cetamina tem a capacidade de melhorar o controle cognitivo das emoções, melhorando a conectividade entre as regiões frontais e as estruturas límbicas mais profundas, resultando numa melhoria dos sintomas depressivos (BAHJI; VAZQUEZ; ZARATE JUNIOR, 2020; RIVAS-GRAJALES *et al.*, 2021).

5 CONCLUSÃO

A saúde mental envolve bem-estar, reconhecimento das habilidades, capacidade de lidar com tensões e produtividade. A depressão, uma das principais causas de incapacidade global, se caracteriza por sintomas crônicos e severos. A depressão refratária, resistente a tratamentos convencionais, representa um desafio significativo. Estudos recentes indicam que doses subanestésicas de cetamina reduzem rapidamente os sintomas depressivos e a ideação suicida, sugerindo um papel na neuroplasticidade. A cetamina, bloqueadora de receptores de glutamato, mostra potentes efeitos antidepressivos em casos difíceis de tratar, com efeitos detectáveis duas horas após a infusão e que perduram além da meia-vida do medicamento. Esses efeitos são atribuídos à modulação dos receptores NMDA e AMPA, aumentando a plasticidade sináptica e a produção do fator neurotrófico derivado do cérebro. Estudos demonstram que uma infusão de cetamina é mais eficaz que o midazolam na redução da ideação suicida, embora com efeitos colaterais transitórios. O spray nasal de cetamina combinado com antidepressivos orais oferece rápida eficácia e efeitos sustentados. A cetamina intravenosa pode causar rápida recorrência dos sintomas, sugerindo que infusões contínuas são mais eficazes. Além disso, a cetamina

melhora a função neurocognitiva e a conectividade cerebral, resultando na melhora dos sintomas depressivos e na qualidade de vida dos pacientes.

Portanto, conclui-se que a cetamina apresentou-se como um medicamento que apresenta resposta positiva para o tratamento dos quadros da depressão refratária ao tratamento, além de apresentar resposta rápida e com poucos efeitos adversos, no entanto, sua aplicação como antidepressivo ainda é restrito.

Assim, faz-se necessária a realização de mais estudos a fim de estabelecer as características posológicas ideais da cetamina contra a depressão refratária ao tratamento convencional, a exemplo do número de infusões semanais e o período de uso necessários para um resultado terapêutico efetivo, bem como a associação com outros antidepressivos, podendo proporcionar um melhor acesso para a população e qualidade de vida para estes pacientes que apresentam depressão refratária ao tratamento.

REFERÊNCIAS

CAMPBELL, R. J. **Dicionário de psiquiatria**. 8 ed. Massachusetts: Jones e Bartlett, 2008.

CORRIGER, A.; PICKERING, G. Ketamine and depression: a narrative review. **Drug design, development and therapy**, p. 3051-3067, 2019.

CROSSETTI, M. G. O. Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem o rigor científico que lhe é exigido [editorial]. **Rev Gaúcha Enferm**, v. 33, n. 2, p. 8-9, 2012.

DALY, E. J. *et al.* Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**. v. 76, n. 9, p. 893-903, 2019. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2019.1189

DALY, E. J. *et al.* The effect of esketamine in patients with treatment-resistant depression with and without comorbid anxiety symptoms or disorder. **Depress Anxiety**, v. 38, n. 11, p.1120-1130, 2021. DOI:10.1002/da.23193

FEENEY, A. *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. **Eur Neuropsychopharmacol**. V. 49, p. 122-132, 2021. DOI:10.1016/j.euroneuro.2021.04.024

JAMIESON, C. *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**, v. 21, n. 1, p. 40, 2023. DOI:10.1186/s12955-023-02113-1

KATZ, E. G. *et al.* Benefit-Risk Assessment of Esketamine Nasal Spray vs. Placebo in Treatment-Resistant Depression. **Clin Pharmacol Ther.** v. 109, n. 2, p. 536-546, 2021. DOI:10.1002/cpt.2024

MANDAL, S.; SINHA, V. K.; GOYAL, N. Efficacy of ketamine therapy in the treatment of depression. **Indian journal of psychiatry**, v. 61, n. 5, p. 480, 2019

OMS (2018, 30 de março). **Mental health: strengthening our response**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response> . Acessado em: 22, ago. 2023.

PHILLIPS, J. L. *et al.* Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 45, n. 4, p. 606-612, 2020. DOI:10.1038/s41386-019-0570-x

PRICE, R. B. *et al.* International pooled patient-level meta-analysis of ketamine infusion for depression: In search of clinical moderators. **Mol Psychiatry**. V. 27, n. 12, p. 5096-5112, 2022. DOI:10.1038/s41380-022-01757-7

RIVAS-GRAJALES, A. M. *et al.* Habenula Connectivity and Intravenous Ketamine in Treatment-Resistant Depression. **Int J Neuropsychopharmacol**. V. 24, n. 5, p. 383-391, 2021. doi:10.1093/ijnp/pyaa089

ROCHA, F. L.; HARA, C.; BARBOSA, I. G. Tratamento medicamentoso da depressão maior refratária. **Diagnóstico e tratamento**, v. 21, n. 1, p. 3-16, 2016.

SHIROMA, P. R. *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** ,v. 10, n. 206, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00897-0>

SMITH-APELDOORN, S. Y. *et al.* Oral esketamine for treatment-resistant depression: rationale and design of a randomized controlled trial [published correction appears in BMC Psychiatry. 2020 Jan 8;20(1):9]. **BMC Psychiatry**. V. 19, n. 1, p. 375, 2019. DOI:10.1186/s12888-019-2359-1

ZAVALIANGOS-PETROPULU A. *et al.* Neurocognitive effects of subanesthetic serial ketamine infusions in treatment resistant depression. **J Affect Disord**. V. 333, p. 161-171, 2023. DOI:10.1016/j.jad.2023.04.015