

CETAMINA COMO INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA DEPRESSÃO PSICÓTICA E DEPRESSÃO REFRATÁRIA A TRATAMENTO

KETAMINE AS A THERAPEUTIC INTERVENTION IN PSYCHOTIC DEPRESSION AND TREATMENT-REFRACTORY DEPRESSION

LA KETAMINA COMO INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA EN LA DEPRESIÓN PSICOTICA Y LA DEPRESIÓN REFRACTARIA AL TRATAMIENTO

Pedro Peixoto dos Santos¹, Alissa Pupin Silvério², Breno Camargo Ribeiro³, Laura Carvalho Rodrigues⁴, Yasmin Teixeira Nunes⁵

e585624

https://doi.org/10.47820/recima21.v5i8.5624

PUBLICADO: 08/2024

RESUMO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão será a segunda maior causa de incapacitação global em 2030. Essa enfermidade é caracterizada por ser heterogênea e apresenta subtipos, os quais são classificados por variações de sintomas. Objetivos: avaliar o uso da cetamina como intervenção para depressão psicótica grave e depressão refratária ao tratamento. Materiais e métodos: Trata-se de uma revisão integrativa, em que a questão norteadora foi "A cetamina é eficaz como intervenção terapêutica na depressão psicótica e depressão refratária a tratamento?". A busca pelos artigos ocorreu no PubMed a partir dos termos "depression refractory to treatment", "psychotic depression" e "ketamine", combinados entre si por operadores booleanos. Resultados e discussão: A cetamina é a primeira droga encontrada a exercer um impacto na depressão resistente ao tratamento com efeito imediato. Também parece reduzir a ocorrência de pensamentos suicidas e fornece um efeito antidepressivo rápido com máxima eficácia alcancada após 24 horas. O tratamento com cetamina de curto prazo pode ser uma opção segura e eficaz para pacientes com histórico de psicose ou sintomas psicóticos contínuos. Conclusão: Novos antidepressivos são necessários para o tratamento da depressão que não respondem adequadamente ao tratamento convencional. Ensaios clínicos recentes mostram que a cetamina tende a ser um antidepressivo revolucionário, pois age rapidamente contra as ideações suicidas, o que ficou claro com a diminuição da ideação de autoextermínio, angústia e melhora das alucinações.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão. Cetamina. Autoextermínio. Transtornos Psicóticos.

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), depression will be the second leading cause of global disability by 2030. This disease is characterized by its heterogeneity and subtypes, which are classified by symptom variations. Objectives: to evaluate the use of ketamine as an intervention for severe psychotic depression and depression refractory to treatment. Materials and methods: This is an integrative review, in which the guiding question was "Is ketamine effective as a therapeutic intervention for psychotic depression and depression refractory to treatment?". The search for articles was carried out in PubMed using the terms "depression refractory to treatment," "psychotic depression" and "ketamine", combined with each other by Boolean operators. Results and discussion: Ketamine is the first drug found to have an impact on treatment-resistant depression with immediate effect. It also appears to reduce the occurrence of suicidal thoughts and provides a rapid antidepressant effect with maximum efficacy reached after 24 hours. Short-term ketamine treatment may be a safe and effective option for patients with a history of psychosis or ongoing psychotic symptoms. Conclusion: New antidepressants are needed to treat depression that does not respond adequately to conventional treatment. Recent clinical trials show that ketamine is likely to be a

¹ Centro Universitário Claretiano.

² Médica formada pela Universidade Professor Edson Antônio Velano - Unifenas.

³ Médico formado pela Universidade Professor Edson Antônio Velano - Unifenas.

⁴ Universidade Professor Edson Antônio Velano - Unifenas.

⁵ UNIFENAS - Universidade Edson Antônio Velano.



CETAMINA COMO INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA DEPRESSÃO PSICÓTICA E DEPRESSÃO REFRATÁRIA A TRATAMENTO Pedro Peixoto dos Santos, Alissa Pupin Silvério, Breno Camargo Ribeiro, Laura Carvalho Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

revolutionary antidepressant, as it acts rapidly against suicidal ideation, as evidenced by decreased suicidal ideation, distress, and improvement in hallucinations.

KEYWORDS: Depression. Ketamine. Self-Extermination. Psychotic Disorders.

RESUMEN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión será la segunda causa de discapacidad global en el año 2030. Esta enfermedad se caracteriza por ser heterogénea y tener subtipos, los cuales se clasifican según la variación de los síntomas. Objetivos: evaluar el uso de ketamina como intervención para la depresión psicótica grave y la depresión refractaria al tratamiento. Materiales y métodos: Esta es una revisión integradora, en la que la pregunta orientadora fue "¿Es la ketamina eficaz como intervención terapéutica en la depresión psicótica y la depresión refractaria al tratamiento?". La búsqueda de artículos se realizó en PubMed utilizando los términos "depresión refractaria al tratamiento", "depresión psicótica" y "ketamina", combinados mediante operadores booleanos. Resultados y discusión: La ketamina es el primer fármaco que impacta la depresión resistente al tratamiento con efecto inmediato. También parece reducir la aparición de pensamientos suicidas y proporciona un rápido efecto antidepresivo con máxima eficacia alcanzada después de 24 horas. El tratamiento con ketamina a corto plazo puede ser una opción segura y eficaz para pacientes con antecedentes de psicosis o síntomas psicóticos continuos. Conclusión: Se necesitan nuevos antidepresivos para tratar la depresión que no responde adecuadamente al tratamiento convencional. Ensayos clínicos recientes demuestran que la ketamina tiende a ser un antidepresivo revolucionario, ya que actúa rápidamente contra la ideación suicida, lo que quedó claro con la reducción de la idea de autoexterminio, la angustia y la mejora de las alucinaciones.

PALABRAS CLAVE: Depresión. Ketamina. Autoexterminio. Trastornos psicóticos.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão será a segunda maior causa de incapacitação global em 2030 (De Mendonça, 2021). Essa enfermidade é caracterizada por ser heterogênea e apresenta subtipos, os quais são classificados por variações de sintomas. Nesse pressuposto, são incluídas a depressão bipolar, aquela que o indivíduo apresenta episódios de depressão, portanto, apresenta também episódios de euforia — chamados de episódios de mania ou hipomania, e a depressão unipolar, conhecida como "transtorno depressivo maior", a qual os pacientes relatam tristeza profunda e desinteresse por atividades prazerosas. Além de unipolares ou bipolares, podem ser caracterizadas também segundo especificidades, podendo listar a depressão atípica, depressão psicótica e depressão ansiosa (Carvalho, 2021). A depressão bipolar é considerada como sendo mais refratária que a depressão unipolar, com respostas menos favoráveis aos antidepressivos e tendo um maior risco de conversão em mania devido ao tratamento antidepressivo (Tavares, 2021).

A depressão psicótica é caracterizada especificamente pela presença de características psicóticas, como ilusões e alucinações bem-marcadas, insônia, indecisão e ideação suicida, sendo bons preditivos para o diagnóstico desse subtipo de depressão. Essa enfermidade pode estar associada a altos índices de hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (Menezes *et al.*, 2017). Em alguns estudos, os pacientes com depressão psicótica apresentam menor taxa de resposta aos medicamentos (Mascarenhas, 2022). Quando comparada com episódio depressivo não



CETAMINA COMO INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA DEPRESSÃO PSICÓTICA E DEPRESSÃO REFRATÁRIA A TRATAMENTO Pedro Peixoto dos Santos, Alissa Pupin Silvério, Breno Camargo Ribeiro, Laura Carvalho Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

psicótico, a depressão psicótica é mais grave, apresenta pontuação mais elevada na Escala de Hamilton para Depressão (Netto, 2022).

A depressão refratária a tratamento é uma condição psiquiátrica em que o paciente não responde adequadamente a, pelo menos, dois tratamentos distintos com antidepressivos de diferentes classes em doses terapêuticas adequadas por um período de tempo suficiente. Essa condição representa um desafio clínico significativo, pois envolve mecanismos neurobiológicos complexos que podem incluir resistência a alterações nas vias serotoninérgicas e noradrenérgicas, inflamação crônica, disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e alterações estruturais no cérebro, como redução da plasticidade sináptica. Abordagens terapêuticas alternativas, como a estimulação magnética transcraniana (EMT), a eletroconvulsoterapia (ECT) e o uso de cetamina, têm sido exploradas para esses casos, com resultados promissores. (Włodarczyk, 2024)

A cetamina é uma droga antagonista dos receptores N-metil-d-aspartato (NMDA), mas, em doses sub anestésicas repetidas, pode resultar em facilitação glutamatérgica. Estudos relacionam o efeito antidepressivo da cetamina devido a regulação positiva do receptor de glutamato chamado AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico), além da ativação das vias de sinalização da neuroplasticidade (Andrade, 2017). Esta droga foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1970 para uso anestésico e recentemente se tornou alvo de pesquisas por seus efeitos antidepressivos e redução na ideação suicida em poucas horas, sendo utilizada em doses sub anestésicas (Grunebaum, 2018).

Devido à necessidade de se estabelecer um tratamento rápido e eficaz contra a depressão psicótica e depressão refratária a tratamento, devido à sua gravidade e difícil resposta ao tratamento convencional, este artigo tem como objetivo avaliar o uso da cetamina como intervenção para depressão psicótica grave, resistente ao tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Refere-se a uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa sobre o uso da cetamina como intervenção para depressão psicótica grave e depressão refratária a tratamento, resistente ao tratamento. Essa categoria de trabalho permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma área de estudo, além de promover uma análise de ampla compreensão dos dados encontrados, proporcionando uma organização do estado atual do conhecimento e gerando reflexões para a implementação de novas intervenções, nesse caso, relacionando as esfingomielinas na doença de Parkinson. (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

Foram seguidos os passos preconizados por Mendes, Silveira e Galvão, 2006: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) avaliação dos artigos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Mendes; Silveira; Galvão, 2019). A questão norteadora definida para esse estudo foi: "A cetamina é eficaz como intervenção terapêutica na depressão psicótica e



CETAMINA COMO INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA DEPRESSÃO PSICÓTICA E DEPRESSÃO REFRATÁRIA A TRATAMENTO Pedro Peixoto dos Santos, Alissa Pupin Silvério, Breno Camargo Ribeiro, Laura Carvalho Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

depressão refratária a tratamento?". A busca na literatura se deu através da consulta na base de dados eletrônicos PubMed. A pesquisa foi realizada através da combinação por meio do operador booleano "AND" e "OR" dos seguintes descritores: "depression refractory to treatment", "psychotic depression" e "ketamine". Nessa primeira etapa de pesquisa foram encontrados 287 artigos.

Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se artigos publicados entre os anos de 2019 e 2024, com estudos que respondam à questão norteadora previamente definida, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português, inglês e espanhol. Para critérios de exclusão definiram-se: artigos sem desfecho clínico definido, artigos de opinião, estudos de caso ou reflexão, editoriais, documentos ministeriais, capítulos de livro, teses, dissertações e estudos realizados em animais ou in vitro. Os artigos duplicados foram contabilizados apenas uma vez. Eliminados artigos que comparavam a cetamina com a terapia eletroconvulsiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seleção ocorreu através da leitura de títulos, resumos e da leitura íntegra dos textos para selecioná-los conforme os critérios de inclusão e exclusão, sendo essa seleção realizada por 3 pesquisadores independentes, em caso de discordâncias, era decidido pela maioria dos votos, restando assim, 40 estudos. A interpretação dos dados foi fundamentada nos resultados da avaliação criteriosa dos artigos selecionados. Foi realizada a comparação com o conhecimento teórico, identificação de conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram considerados 21 artigos para leitura íntegra dos artigos. Em seguida, obteve-se uma amostra final de 06 estudos para a revisão integrativa.

Os antidepressivos convencionais inibem os transportadores de monoaminas, com base no pressuposto de que um déficit na concentração sináptica de monoaminas é a causa subjacente da depressão. No entanto, os antidepressivos à base de monoamina têm limitações importantes, como menor eficácia, atraso terapêutico e, acima de tudo, a existência de uma população de pacientes que não respondem ao tratamento. Assim, objetivos terapêuticos alternativos se concentraram no glutamato de neurotransmissor e seus receptores (Adell, 2020.)

Autor Título Ano Pontos-chave ADELL, Albert 2020 Brain NMDA Receptors in A cetamina tem sido usada para Schizophrenia and modelar a esquizofrenia e tratar a Depression. Biomolecules depressão refratária. Em ambos os casos, o mecanismo de ação parece ser o mesmo, ou seja, a cetamina desinibição evoca а cortical, bloqueando preferencialmente receptores N-Metil-D-aspartato de localizados interneurônios em fotovoltaicos.

Tabela 1. Estudos incluídos na síntese da revisão integrativa de literatura



CETAMINA COMO INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA DEPRESSÃO PSICÓTICA E DEPRESSÃO REFRATÁRIA A TRATAMENTO Pedro Peixoto dos Santos, Alissa Pupin Silvério, Breno Camargo Ribeiro, Laura Carvalho Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

VASILIU, Octavian.	2023	Esketamine for treatment-resistant depression: A review of clinical evidence	Os resultados apoiam a recomendação da cetamina para o tratamento da depressão resistente ao tratamento como um complemento aos antidepressivos. A cetamina mostrou ser eficaz na diminuição da gravidade dos sintomas depressivos de curto prazo, mas questões sobre sua ação a médio e longo prazo, bem como seu perfil de tolerabilidade, ainda precisam ser elucidadas.		
GAŁUSZKO- WĘGIELNIK, Maria <i>et al.</i>	2023	Ketamine as add-on treatment in psychotic treatment-resistant depression	Os resultados sugerem que a cetamina pode beneficiar indivíduos com depressão resistente ao tratamento com características psicóticas.		
GAŁUSZKO- WĘGIELNIK, Maria <i>et al.</i>	2023	Central nervous system- related safety and tolerability of add-on ketamine to standard of care treatment in treatment-resistant psychotic depression in patients with major depressive disorder and bipolar disorder	Pacientes com depressão resistente ao tratamento que sofrem de transtorno depressivo maior que receberam cetamina como terapia adjuvante, demonstraram segurança e tolerância favoráveis em termos de sintomas depressivos e psicóticos. Não foram observadas nenhuma exacerbação dos sintomas psicóticos durante o acompanhamento de curto ou longo prazo.		
MANDAL, Suprio; SINHA, Vinod Kumar; GOYAL, Nishant.	2019	Efficacy of ketamine therapy in the treatment of depression	Pode-se postular que a administração de cetamina intravenosa lenta em pacientes com depressão grave resulta em melhora significativa nos sintomas de depressão e ansiedade imediatamente 1 h após a dose única e esse efeito é sustentado com seis doses repetidas ao longo de 2 semanas e há uma diminuição geral na gravidade da doença após 2 semanas. Isso fornece evidências substantivas para o papel eficaz rápido e sustentado da cetamina em transtornos depressivos e sua tolerabilidade em uma dose subanestésica de 0,5 mg/kg de peso corporal por injeção de bolus intravenoso.		
WŁODARCZYK, Adam <i>et al.</i>	2024	Single arketamine in treatment resistant depression: Presentation of 3 cases with regard to sick-leave duration			



CETAMINA COMO INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA DEPRESSÃO PSICÓTICA E DEPRESSÃO REFRATÁRIA A TRATAMENTO Pedro Peixoto dos Santos, Alissa Pupin Silvério, Breno Camargo Ribeiro, Laura Carvalho Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

	estratégias	de	tratamento	da
			ao tratamento	
	direção a	intervenç	ções precoces	s e
	agressivas.			

A cetamina na dose de 0,5 mg/kg, por via subcutânea, utilizada é geralmente bem tolerada, sem apresentar sintomas psicóticos graves (paranóia, alucinações ou delírios) (Xu *et al.*, 2016). Recentemente, em uma série de relatos de casos, foram apresentadas evidências da segurança e eficácia da cetamina por via subcutânea para o tratamento depressivo maior com características psicóticas (Ajub; Lacerda, 2018).

Ribeiro *et al.*, relataram o uso da cetamina em dois pacientes com depressão psicótica, tendo observado significativa melhora no humor e resolução dos sintomas psicóticos (Ribeiro *et al.*, 2016) O estudo de Pennybaker *et al.*, (2017) concluiu que os pacientes com histórico de psicose que receberam cetamina, apresentaram uma melhora significativa nos sintomas depressivos em comparação ao placebo. Além disso, mostrou-se que os pacientes com histórico de psicose apresentaram-se mais dissociativos, porém não mais psicóticos do que aqueles sem histórico de psicose, e esses sintomas não permaneceram após um período de 40 minutos. Infelizmente são poucos ensaios clínicos com o uso da cetamina em pacientes com sintomas psicóticos. Esses pacientes são excluídos desses estudos devido ao risco teórico de exacerbar a psicose em pacientes predispostos. Entretanto, apesar de aumentar os riscos de sintomas dissociativos de curto prazo, novos estudos se mostram promissores com o uso da cetamina nesses pacientes (Coelho, 2018; Pennybaker *et al.*, 2017).

Estudos experimentais demonstraram que a cetamina induz rapidamente a sinaptogênese, reverte os *déficits* sinápticos causados pelo estresse crônico ou pela depressão e produz resposta antidepressiva em poucas horas em pacientes resistentes aos antidepressivos típicos (Franco, 2020). Ademais, frente à redução da ideação suicida relatada pela paciente, estudos comprovam que a cetamina produz uma melhora de início rápido e intenso na ideação suicida. A melhora da ideação suicida pode ocorrer com uma única infusão, mas o efeito pode ser prolongado se usarmos um regime de infusões repetidas (Mora *et al.*, 2016). No estudo realizado por Wilkinson *et al.*, 54,9% dos pacientes estavam livres de ideação suicida após 24 horas de uma única infusão e 60,0% não apresentaram ideação suicida após uma semana da infusão, demonstrando sua eficácia em um curto período de tempo, sendo necessário poucas infusões para atingir tal objetivo (Wilkinson *et al.*, 2018).

No estudo de Vasiliu, um total de 14 artigos foram revisados, e seus resultados apoiam a recomendação da cetamina para o tratamento da depressão resistente ao tratamento como um complemento aos antidepressivos, mas mais dados são necessários para avaliar sua eficácia e segurança a longo prazo. Também deve ser mencionado que houve alguns ensaios que não relataram um efeito significativo na gravidade dos sintomas depressivos com cetamina na depressão



CETAMINA COMO INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA DEPRESSÃO PSICÓTICA E DEPRESSÃO REFRATÁRIA A TRATAMENTO Pedro Peixoto dos Santos, Alissa Pupin Silvério, Breno Camargo Ribeiro, Laura Carvalho Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

resistente ao tratamento, portanto, cautela é indicada para pacientes iniciados com este agente adjuvante (Vasiliu, 2023).

O limite para identificar quando um paciente será beneficiado do seu uso ainda não foi estabelecido, mas pode ser inútil continuar o tratamento após 6 sessões em caso de ausência de melhora do quadro depressivo (Andrade, 2017). Este estudo indica que o tratamento com cetamina de curto prazo pode ser uma opção segura e eficaz para pacientes com histórico de psicose ou sintomas psicóticos contínuos (Gałuszko-Węgielnik, 2023). A cetamina tem um efeito robusto e rápido na depressão, que foi vista imediatamente após a administração de cetamina e mantida no final de 1 mês (Mandal; Sinha; Goyal, 2019).

No estudo de Gałuszko-Węgielnik, todos os indivíduos demonstraram rápida melhora do humor com remissão total na sintomatologia psicótica observada após a infusão de cetamina. Este estudo apoia evidências de boa segurança e tolerância à cetamina em depressão resistente ao tratamento com sintomas psicóticos, incluindo caso com suicídio. O monitoramento subsequente não revelou exacerbação dos sintomas psicóticos em observação de curto e longo prazo, enquanto a remissão estável foi observada em todos os casos com efeito antissuicida iminente. Os resultados sugerem que a cetamina pode beneficiar indivíduos com depressão resistente ao tratamento com características psicóticas (Gałuszko-Węgielnik, 2023).

Indivíduos que são suscetíveis a episódios traumáticos, bem como uma relação conturbada com a família, como é o caso da paciente relatada neste estudo, possuem maiores chances de desenvolver doenças psiquiátricas como: transtorno do estresse pós-traumático, transtorno de personalidade boderline e antissocial, depressão, além de uso de drogas, delinquência, prostituição e distúrbios ligados à sexualidade do indivíduo. Isso acontece pois o desenvolvimento infantil do indivíduo soma-se ao trauma vivenciado por ele. Tais efeitos, podem comprometer a vida social, física e sexual do indivíduo, principalmente quando se diz a respeito de relações interpessoais, na qual o indivíduo tende a se isolar e apresentar dificuldades em estabelecer relações sólidas (Lima; Diolina, 2012).

A cetamina é a primeira droga encontrada a exercer um impacto na depressão resistente ao tratamento com efeito imediato. Também parece reduzir a ocorrência de pensamentos suicidas e fornece um efeito antidepressivo rápido com máxima eficácia alcançada após 24 h. (Kowalczyk, 2021)

CONCLUSÕES

A depressão é uma patologia que apresenta vários subtipos, os quais são classificados de acordo com as variações de sintomas. Novos antidepressivos são necessários para o tratamento da depressão que não respondem adequadamente ao tratamento convencional. Ensaios clínicos recentes mostram que a cetamina tende a ser um antidepressivo revolucionário, pois age rapidamente contra as ideações suicidas, o que ficou claro com a diminuição da ideação de autoextermínio, angústia e melhora das alucinações. Deve-se lembrar, portanto, que o histórico de



CETAMINA COMO INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA DEPRESSÃO PSICÓTICA E DEPRESSÃO REFRATÁRIA A TRATAMENTO Pedro Peixoto dos Santos, Alissa Pupin Silvério, Breno Camargo Ribeiro, Laura Carvalho Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

psicose não deve ser usado para excluir indivíduos de receber cetamina em um ambiente clínico. Embora esses pacientes possam experimentar maiores sintomas dissociativos de curto prazo, estudos sugerem a segurança e a eficácia da cetamina em pacientes com depressão psicótica.

REFERÊNCIAS

ADELL, Albert. Brain NMDA receptors in schizophrenia and depression. **Biomolecules**, v. 10, n. 6, p. 947, 2020.

AJUB, Elias; LACERDA, Acioly L. T. Efficacy of esketamine in the treatment of depression with psychotic features: a case series. **Biological psychiatry**, v. 83, n. 1, p. e15-e16, 2018.

ANDRADE, Chittaranjan. Ketamine for depression, 1: clinical summary of issues related to efficacy, adverse effects, and mechanism of action. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 78, n. 4, p. 10108, 2017.

CARVALHO, Tayse Cardoso Ferreira et al. A depressão infantil e o pedagogo em cena. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 17, p. e04101724633-e04101724633, 2021.

COELHO, Lilian Maria Godeiro. **Análise da eficácia e segurança do uso da cetamina endovenosa na depressão unipolar resistente ao tratamento**: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2018.

CUSIN, Cristina et al. Ketamine augmentation for outpatients with treatment-resistant depression: preliminary evidence for two-step intravenous dose escalation. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 51, n. 1, p. 55-64, 2017.

DA FROTA RIBEIRO, Carolina Medeiros et al. The use of ketamine for the treatment of depression in the context of psychotic symptoms: to the editor. **Biological psychiatry**, v. 79, n. 9, p. e65-e66, 2016.

DE MENDONÇA, Thereza Gabrielly Lopes et al. Análise da saúde psíquica nos profissionais da saúde em tempos de Covid-19 Analysis of psychic health in health professionals in times of Covid-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 14652-14665, 2021.

FRANCO, Fernanda Moreira et al. Os efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 36999-37016, 2020.

GAŁUSZKO-WĘGIELNIK, Maria et al. Central nervous system-related safety and tolerability of add-on ketamine to standard of care treatment in treatment-resistant psychotic depression in patients with major depressive disorder and bipolar disorder. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, p. 1214972, 2023.

GAŁUSZKO-WĘGIELNIK, Maria et al. Ketamine as add-on treatment in psychotic treatment-resistant depression. **Brain Sciences**, v. 13, n. 1, p. 142, 2023.

GRUNEBAUM, Michael F. et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. **American Journal of Psychiatry**, v. 175, n. 4, p. 327-335, 2018.

KOWALCZYK, Mateusz et al. Ketamine—new possibilities in the treatment of depression: a narrative review. **Life**, v. 11, n. 11, p. 1186, 2021.

MANDAL, Suprio; SINHA, Vinod Kumar; GOYAL, Nishant. Efficacy of ketamine therapy in the treatment of depression. **Indian journal of psychiatry**, v. 61, n. 5, p. 480-485, 2019.



CETAMINA COMO INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA DEPRESSÃO PSICÓTICA E DEPRESSÃO REFRATÁRIA A TRATAMENTO Pedro Peixoto dos Santos, Alissa Pupin Silvério, Breno Camargo Ribeiro, Laura Carvalho Rodrigues, Yasmin Teixeira Nunes

MASCARENHAS, Anderson Lima; NASCIMENTO, Marinalva Cerqueira; PASSOS, Marcos Paulo Santos. Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 16, p. e16111637628-e16111637628, 2022.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 28, p. e20170204, 2019.

MENEZES, Itiana Castro; JURUENA, Mário Francisco. Diagnóstico de depressões unipolares e bipolares e seus especificadores. **Medicina** (Ribeirão Preto), v. 50, n. Supl 1, p. 64-71, 2017.

MORA, Rafael et al. Ketamina en el tratamiento de la ideación suicida asociada a depresión resistente. A propósito de un caso. **Psiquiatria Biologica**, v. 24, n. 1, p. 24-27, 2017.

NETTO, Antônio Bernardes et al. DEPRESSÃO PSICÓTICA ASSOCIADA A ESTRESSE PÓSTRAUMÁTICO: ESTUDO DE CASO. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 26, n. 2, 2022.

PENNYBAKER, Steven J. et al. Ketamine and psychosis history: antidepressant efficacy and psychotomimetic effects postinfusion. **Biological psychiatry**, v. 82, n. 5, p. e35-e36, 2017.

RIO, Carla Mafalda de Castro Ferreira Martins do. **Depressão Unipolar e depressão bipolar**: um espectro da doença depressiva?. 2011. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade do Porto, Porto, 2011.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein** (São Paulo), v. 8, p. 102-106, 2010.

TAVARES, Diego Freitas. Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana modalidade theta-burst (TBS) nos transtornos bipolar e depressivo maior com características mistas: um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e de grupo paralelos. 2021. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

VASILIU, Octavian. Esketamine for treatment-resistant depression: A review of clinical evidence. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 25, n. 3, p. 1-10, 2023.

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.

WŁODARCZYK, Adam et al. Single arketamine in treatment resistant depression: Presentation of 3 cases with regard to sick-leave duration. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 96, p. 104016, 2024.

XU, Ying et al. Effects of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 19, n. 4, p. pyv124, 2016.