



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

TRABALHO FINAL DO MIM

***Esketamina e Depressão Resistente ao Tratamento:
Revisão Sistemática***

MIGUEL ALEXANDRE BATISTA RATO

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR ANTÓNIO JOÃO FERREIRA DE MACEDO E SANTOS

DR. DAVID MANUEL GOMES MOTA

Fevereiro/2022

**ESKETAMINA E DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Autor:

Miguel Alexandre Batista Rato^a – miguelarato@hotmail.com

Orientadores:

Prof. Doutor António João Ferreira de Macedo e Santos^{b,c} – amacedo@ci.uc.pt

Dr. David Manuel Gomes Mota^{b,c} – dmgmota53504@gmail.com

(a) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

(b) Instituto de Psicologia Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

(c) CRI de Psiquiatria, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

ÍNDICE

RESUMO.....	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO.....	6
MÉTODOS	8
RESULTADOS	8
DISCUSSÃO	20
CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS	22

RESUMO

Introdução: A Perturbação Depressiva Major (PDM) é uma doença mental muito frequente, sendo considerada a patologia mais incapacitante do mundo. Apesar dos avanços na investigação e identificação de novas terapêuticas, a evidência mostra que os atuais antidepressivos apresentam um tempo de latência de resposta de algumas semanas e que muitos doentes não respondem às terapêuticas antidepressivas de primeira linha, havendo ainda muitos destes com Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), que é definida como a ausência de resposta a pelo menos dois antidepressivos diferentes, num mesmo episódio. Assim, foi necessário encontrar fármacos que tivessem um efeito mais rápido e maior eficácia nos sintomas depressivos destes doentes. Neste contexto, surgiu a esketamina que, em 2019, foi aprovada para a DRT e, mais tarde, para a PDM associada a ideação suicida.

Objetivo: O principal objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia e segurança da esketamina intranasal (IN) em doentes com PDM.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática através da pesquisa nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane até 25 de janeiro de 2022, de modo a identificar ensaios clínicos com dupla ocultação ou *open-label* que avaliassem a eficácia e segurança da esketamina IN em doentes com PDM.

Resultados: Nesta revisão, foram analisados dez artigos que tiveram, no total, a participação de 2597 doentes. De um modo geral, os estudos representados nesta revisão evidenciaram, a nível estatístico, uma eficácia superior da esketamina relativamente ao placebo.

Conclusão: Aparentemente, a esketamina IN apresenta um efeito rápido na diminuição dos sintomas dos doentes com PDM, demonstrando relativa segurança e tolerabilidade, embora seja necessário a realização de mais ensaios clínicos que avaliem esta substância a longo prazo.

Palavras-chave: Esketamina, Spravato, Depressão Unipolar, Depressão Resistente ao Tratamento, Perturbação Depressiva Major.

ABSTRACT

Introduction: Major Depressive Disorder is a common mental illness and the leading cause of disability worldwide. Despite advances in research and identification of new therapies, evidence shows that current antidepressants have a delayed onset of action, of a few weeks, and there are still many patients not responding to first line treatments - Treatment-Resistant Depression (TRD). TRD is defined as the lack of response to at least two different antidepressants in the same episode. Thus, it is essential to find drugs with a faster effect and efficacy in TRD. In this context, in 2019, esketamine was approved for TRD and later for MDD with suicidal ideation treatment.

Objective: The main goal of this systematic review was to assess the efficacy and safety of intranasal (IN) esketamine in patients with PDM.

Methods: A systematic review was conducted searching PubMed, Embase and Cochrane databases until 25th of January 2022 to identify double-blind or open-label clinical trials assessing the efficacy and safety of IN esketamine in patients with PDM.

Results: In this review, ten studies were analyzed, including a total of 2597 patients. Generally, the trials represented in this review showed a statistically superior efficacy of esketamine over placebo.

Conclusion: It seems that IN esketamine has a rapid effect in reducing the symptoms of patients with PDM, with relative safety and tolerability, although additional clinical trials are needed to evaluate this drug in the long term.

Keywords: Esketamine, Spravato, Unipolar Depression, Treatment-Resistant Depression, Major Depressive Disorder.

INTRODUÇÃO

A PDM é considerada pela Organização Mundial de Saúde como o problema de saúde mais incapacitante do mundo, havendo aproximadamente 300 milhões de pessoas com depressão¹, muitas delas resistentes aos tratamentos convencionais.

Ao longo dos anos foram sendo desenvolvidos vários tratamentos para a depressão, nomeadamente, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, antidepressivos atípicos, entre outros. Contudo, continua a existir uma percentagem considerável de casos resistentes a estas terapêuticas,² os quais são considerados como DRT, que são os que não respondem a pelo menos dois antidepressivos diferentes (administrados na dose e duração adequadas) num mesmo episódio de depressão.³ Sabe-se ainda que, muitos destes antidepressivos necessitam de algumas semanas de tratamento para se poder observar melhoria sintomática⁴ e, aproximadamente, um terço dos doentes com PDM, após vários períodos de tratamento, não atinge a remissão clínica.⁵ Assim, foi necessário iniciar a investigação de novos antidepressivos, com mecanismos de ação distintos.

Ao ser estudada a fisiopatologia da depressão e de outras perturbações do humor, percebeu-se que há anomalias na transmissão glutamatérgica com alterações histopatológicas nos circuitos neuronais (atrofia sináptica e dendrítica) que são responsáveis por controlar o comportamento e as emoções.⁶ Estes achados apoiaram a investigação do uso de moduladores do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) na depressão.⁷⁻⁹ Um dos antagonistas deste recetor é a ketamina que permite uma rápida excitação da transmissão de glutamato, aumenta a libertação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e estimula a sinaptogénese.¹⁰

No entanto, a evidência dos efeitos adversos da ketamina administrada por via endovenosa,¹¹ bem como do seu potencial de abuso,¹² determinou a necessidade de investigar outras substâncias e diferentes formas de administração, particularmente por via IN. Assim, em 2019, a esketamina (isómero S da ketamina), que apresenta uma maior afinidade pelo recetor NMDA do que a ketamina,¹³ foi aprovada, por via IN (Spravato®), pela U.S Food and Drug Administration, para a DRT e, mais tarde, para a PDM associada a ideação suicida, em indivíduos adultos.¹⁴

Atualmente, apesar da escassez de ensaios, é possível afirmar que a esketamina IN é mais eficaz do que o placebo na melhoria clínica dos doentes com PDM, principalmente nas primeiras horas após a sua administração (2 a 4h), mantendo-se superior durante três ou quatro semanas. Não obstante, de acordo com os estudos existentes em doentes com ideação suicida, a eficácia da esketamina nestes indivíduos

é menor, não conseguindo manter-se estatisticamente superior ao placebo no final das quatro semanas de tratamento.¹⁵

De uma forma geral, a esketamina IN apresenta mais efeitos secundários do que o placebo. De entre os mais comuns, destacam-se as náuseas, disgeusia, tonturas, sintomas dissociativos e elevações da pressão arterial. Habitualmente, todos estes sintomas são transitórios e resolvem-se 2h após a administração da substância.¹⁵ Segundo Doherty *et al.*, a utilização da esketamina IN é segura nos doentes sem hipertensão ou com hipertensão bem controlada, não provocando sequelas cardiovasculares.¹⁶

Assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura existente relativa à utilização da esketamina na PDM, de modo a poder acrescentar mais estudos para além daqueles que já foram incluídos noutras revisões e, para que num futuro breve, inclusive em Portugal, a esketamina possa ser utilizada da melhor forma, com a maior segurança e eficácia possíveis.

MÉTODOS

Seleção de artigos

A pesquisa foi realizada nas plataformas PubMed, Embase e Cochrane Library até 25 de janeiro de 2022, utilizando as palavras-chave “esketamine or spravato”, e na qual foram englobados todos os artigos publicados desde o ano 2000.

Na figura 1 encontram-se o número de artigos encontrados aquando da utilização das palavras-chave nas diferentes plataformas, bem como, o número total de artigos incluídos após a aplicação dos critérios de exclusão.

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão: Adultos (≥ 18 anos) com depressão unipolar, com ou sem ideação suicida; artigos escritos em inglês ou português; ensaios aleatorizados, com dupla ocultação ou *open-label* que avaliem a eficácia e/ou segurança da esketamina IN.

Critérios de exclusão: Crianças (< 18 anos); depressão bipolar, perturbação obsessiva-compulsiva; ou outras doenças psiquiátricas; revisões sistemáticas com ou sem meta-análise; séries de casos; relatos de casos (*case report*); comentários; cartas; estudos retrospectivos; estudos em animais; artigos escritos noutras línguas; ensaios clínicos que comparem outro tipo de tratamento com a esketamina (exemplos: ketamina, eletroconvulsivoterapia)

RESULTADOS

Com a utilização das palavras-chave nas diferentes plataformas, foi possível identificar 1229 artigos, sendo que destes foram apenas incluídos 10 na revisão sistemática. Na figura 1 encontra-se o fluxograma do PRISMA que ilustra o processo de exclusão e inclusão dos artigos.

A tabela 1 apresenta as características de todos os artigos incluídos, nomeadamente, os resultados da eficácia e segurança da esketamina. No total, os ensaios envolveram 2597 doentes.

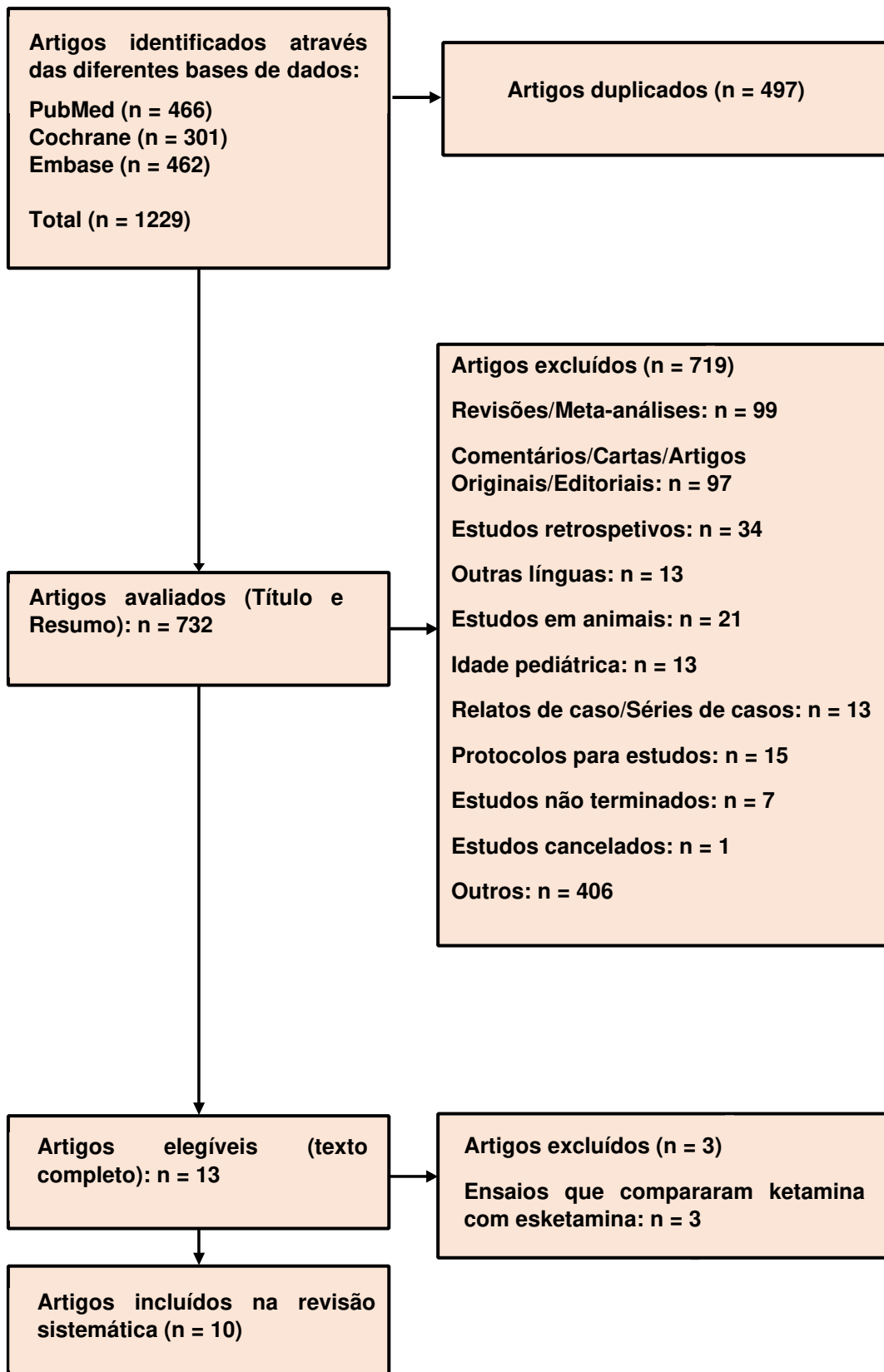


Figura 1. Fluxograma do processo de exclusão e inclusão dos artigos.

Tabela 1. Caraterísticas de todos os ensaios incluídos.

Artigo (ano)	Número de pacientes (idades)	Duração do tratamento	Dosagens utilizadas de esketamina	Resultados
SYNAPSE (2018) ¹⁷	67 (20 – 64 anos)	10 semanas (2 semanas com dupla ocultação + 8 semanas <i>open-label</i>)	28mg 56 mg 84 mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliação da MADRS: <ul style="list-style-type: none"> - Esketamina vs placebo após 2h – esk 28mg: $p = 0.02$; esk 56mg: $p = 0.06$; esk 84mg: $p = 0.003$. - Esketamina vs placebo após 24h – esk 28mg: $p = 0.002$; esk 56mg: $p < 0.001$; esk 84mg: $p < 0.001$. - Esketamina vs placebo no final das primeiras 2 semanas – esk 28mg: $p = 0.02$; esk 56mg: $p = 0.001$; esk 84mg: $p < 0.001$. - Na fase <i>open-label</i> o score MADRS diminuiu nas primeiras 2 semanas e manteve-se constante nas 6 semanas seguintes. ○ Resposta clínica e remissão: <ul style="list-style-type: none"> Entre os doentes que receberam o mesmo tratamento nos dois períodos da primeira fase, as proporções de doentes que alcançaram resposta clínica ou remissão no grupo esketamina foram superiores ao grupo placebo. ○ Efeitos adversos mais comuns: <ul style="list-style-type: none"> Tonturas, cefaleias e sintomas dissociativos (todos $\geq 20\%$). ○ Follow-up: <ul style="list-style-type: none"> MADRS manteve-se nos mesmos valores durante 8 semanas.
NCT02133001 (2018) ¹⁸	66 (19 – 64 anos)	4 semanas com dupla ocultação	56mg 84mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliação da MADRS: <ul style="list-style-type: none"> - Esketamina vs placebo após 4h – $p = 0.015$. - Esketamina vs placebo após 24h – $p = 0.015$. - Esketamina vs placebo no dia 3 – $p = 0.015$. - Esketamina vs placebo no dia 11 – $p = 0.029$. - Esketamina vs placebo no final das 4 semanas – $p = 0.159$. ○ Avaliação do elemento da MADRS que avalia a ideação suicida: <ul style="list-style-type: none"> - Esketamina vs placebo após 4h – $p = 0.002$. - Esketamina vs placebo após 24h – $p = 0.129$. - Esketamina vs placebo no final das 4 semanas – $p = 0.143$. ○ Efeitos adversos mais comuns: <ul style="list-style-type: none"> Náuseas, tonturas, disgeusia, sintomas dissociativos, cefaleias e vômitos (todos $\geq 20\%$). ○ Efeitos adversos severos no grupo esketamina: <ul style="list-style-type: none"> 2 doentes tiveram ideação suicida, 1 sofreu exacerbação dos seus sintomas depressivos e 1 sentiu agitação. ○ Follow-up: <ul style="list-style-type: none"> Esketamina vs placebo após 8 semanas – $p = 0.211$.

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	Número de pacientes (idades)	Duração do tratamento	Dosagens utilizadas de esketamina	Resultados
NCT02918318 (2021) ¹⁹	202 (20 – 64 anos)	4 semanas com dupla ocultação Nota: possibilidade de alguns doentes iniciarem uma fase <i>open-label</i> de 4 semanas	28mg 56mg 84mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliação da MADRS: <ul style="list-style-type: none"> - Esketamina vs placebo no final do período com dupla ocultação – esk 28mg: $p = 0.475$; esk 56mg: $p = 0.504$; esk 84mg: $p = 0.482$. - No final do período <i>open-label</i> – diminuição de 14.3 na MADRS, nos doentes que receberam esketamina durante a fase com dupla ocultação; diminuição de 15.6, nos doentes que receberam placebo na fase com dupla ocultação. ○ Resposta clínica e remissão no final do período com dupla ocultação: <ul style="list-style-type: none"> - Proporção de doentes que atingiu resposta clínica – esk 28mg: 33.3%; esk 56mg: 35.3%; esk 84mg: 43.6%; placebo: 37.5%. - Proporção de doentes que alcançou a remissão – esk 28mg: 23.1%; esk 56mg: 11.8%; esk 84mg: 23.1%; placebo: 20.8%. ○ Resposta clínica e remissão no final do período <i>open-label</i>: <ul style="list-style-type: none"> - Proporção de doentes que atingiu resposta clínica – 44.7%. - Proporção de doentes que alcançou a remissão – 42.6%. ○ Efeitos adversos mais comuns: Elevação da TA, sintomas dissociativos, tonturas, sonolência e náuseas (todos $\geq 20\%$). ○ Follow-up: As recidivas ocorreram, em média, 34 e 44 dias após o término do tratamento com esketamina nos doentes com remissão e resposta clínica, respetivamente.
TRANSFORM-1 (2019) ²⁰	346 (18 – 64 anos)	4 semanas com dupla ocultação	56mg 84mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliação da MADRS: <ul style="list-style-type: none"> - Esk 84mg vs placebo no final das 4 semanas – $p = 0.088$. - Esk 56mg vs placebo no final das 4 semanas – $p = 0.027$. ○ Resposta clínica e remissão: <ul style="list-style-type: none"> - Proporção de doentes que atingiu resposta clínica – esk 56mg: 54.1%; esk 84mg: 53.1%; placebo: 38.9%. - Proporção de doentes que alcançou a remissão – esk 56mg: 36.0%; esk 84mg: 38.8%; placebo: 30.6%. ○ Efeitos adversos mais comuns: Náuseas, tonturas, cefaleias e sintomas dissociativos (todos $\geq 20\%$). ○ Follow-up: Duração de 24 semanas (sem informação).
TRANSFORM-2 (2019) ²¹	223 (18 – 64 anos)	4 semanas com dupla ocultação	56mg 84mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliação da MADRS: <ul style="list-style-type: none"> - Esketamina vs placebo no final das 4 semanas – $p = 0.02$. ○ Resposta clínica e remissão: <ul style="list-style-type: none"> - Proporção de pacientes que atingiu resposta clínica – esketamina: 69.3%; placebo: 52.0%. - Proporção de pacientes que alcançou a remissão – esketamina: 52.5%; placebo: 31.0%. ○ Efeitos adversos mais comuns: Náuseas, tonturas, cefaleias, disgeusia e sintomas dissociativos (todos $\geq 20\%$). ○ Follow-up: Duração de 24 semanas (sem informação).

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	Número de pacientes (idades)	Duração do tratamento	Dosagens utilizadas de esketamina	Resultados
TRANSFORM-3 (2020) ²²	138 (≥ 65 anos)	4 semanas com dupla ocultação	28mg 56mg 84mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliação da MADRS: <ul style="list-style-type: none"> - Esketamina vs placebo no final das 4 semanas – $p = 0.059$. - Esketamina vs placebo no final das 4 semanas, em doentes com idades entre 65-74 anos – $p = 0.017$. ○ Resposta clínica e remissão: <ul style="list-style-type: none"> - Proporção de pacientes que atingiu resposta clínica – esketamina: 27.0%; placebo: 13.3%. - Proporção de pacientes que alcançou a remissão – esketamina: 17.5%; placebo: 6.7%. ○ Efeitos adversos mais comuns: Tonturas, náuseas, cefaleias, fadiga, elevação da TA e sintomas dissociativos (todos ≥ 12.5%). ○ Follow-up: Duração de 2 semanas (sem informação).
SUSTAIN-1 (2019) ²³	297 (18 – 64 anos)	Até 92 semanas (fase de indução de 4 semanas <i>open label</i> + fase de manutenção de 12 semanas <i>open-label</i> + fase de otimização de até 76 semanas com dupla ocultação)	56mg 84mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Proporção de doentes que sofreram recidiva: <ul style="list-style-type: none"> - Entre os doentes que atingiram resposta clínica– esketamina: 25.8%; placebo: 57.6%. - Entre os doentes que alcançaram remissão – esketamina: 26.7%; placebo: 45.3%. ○ Risco de recidiva: <ul style="list-style-type: none"> - Entre os doentes que atingiram resposta clínica – esketamina diminuiu o risco em 70% em comparação com placebo. - Entre os doentes que alcançaram remissão – esketamina diminuiu o risco em 51% em comparação com placebo. ○ Atraso no aparecimento de recidivas: <ul style="list-style-type: none"> - Em doentes com resposta clínica – esketamina vs placebo: $p \leq 0.001$. - Em doentes com remissão – esketamina vs placebo: $p = 0.003$. ○ Efeitos adversos mais comuns: Disgeusia, tonturas, sintomas dissociativos, sonolência (todos ≥ 20%). ○ Follow-up: Duração de 2 semanas (sem informação).
SUSTAIN-2 (2020) ²⁴	802 (≥ 18 anos)	Até 52 semanas <i>open-label</i> (fase de indução de 4 semanas + fase de otimização/manutenção de até 48 semanas)	28mg 56mg 84mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Proporção de doentes que atingiram a remissão: <ul style="list-style-type: none"> - 58.2% com MADRS ≤ 12. - 49.8% com MADRS ≤ 10. ○ Efeitos adversos mais comuns: Tonturas, sintomas dissociativos, náuseas e cefaleias (todos ≥ 20%). ○ Efeitos adversos graves relacionados com a administração de esketamina: Tentativa de suicídio, ideação suicida, ansiedade, delírios e delirium (sentidos por 4 pacientes). ○ Follow-up: Duração de 4 semanas (sem informação).

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	Número de pacientes (idades)	Duração do tratamento	Dosagens utilizadas de esketamina	Resultados
ASPIRE-1 (2020) ²⁵	226 (18 – 64 anos)	4 semanas com dupla ocultação	56mg 84mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliação da MADRS: - Esketamina vs placebo após 24h – $p = 0.006$. ○ Severidade da ideação suicida: - Esketamina vs placebo após 24h – $p = 0.107$. ○ Remissão: - Proporção de pacientes que atingiu a remissão – esketamina: 54%; placebo: 38%. ○ Efeitos adversos mais comuns: Tonturas, sintomas dissociativos e náuseas (todos $\geq 20\%$). ○ Follow-up: MADRS manteve-se com valores baixos e semelhantes entre o grupo esketamina e placebo, durante 9 semanas.
ASPIRE-2 (2021) ²⁶	230 (18 – 64 anos)	4 semanas com dupla ocultação	56mg 84mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliação da MADRS: - Esketamina vs placebo após 24h – $p = 0.006$. ○ Severidade da ideação suicida: - Esketamina vs placebo após 24h – $p = 0.379$. ○ Remissão: - Proporção de pacientes que atingiu a remissão – esketamina: 47%; placebo: 37%. ○ Efeitos adversos mais comuns: Tonturas, sintomas dissociativos, náuseas, disgeusia, sonolência, cefaleias e parestesias (todos $\geq 20\%$). ○ Follow-up: MADRS manteve-se com valores baixos durante 9 semanas, no grupo esketamina. Quanto à severidade da ideação suicida também se manteve baixa em ambos os grupos.

TA: Tensão arterial; Esk: Esketamina; MADRS: Escala de Depressão de Montgomery-Asberg.

SYNAPSE (NCT01998958)¹⁷

Estudo de fase 2 e aleatorizado que avaliou a segurança e eficácia da administração de esketamina IN doentes com DRT.

Este estudo foi constituído por 2 fases de tratamento: uma fase com dupla ocultação, com dois períodos de uma semana cada, e uma fase opcional *open-label*. Todos os participantes continuaram o seu antidepressivo oral habitual.

No primeiro período da fase com dupla ocultação, os doentes foram aleatoriamente distribuídos (3:1:1:1) para receber tratamento com placebo (33 doentes) ou esketamina 28mg (11 doentes), 56mg (11 doentes) ou 84mg (12 doentes). No segundo período, os doentes do grupo esketamina continuaram a receber as mesmas dosagens, os do grupo placebo com sintomas ligeiros (avaliado através do score do Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva [QIDS-SR16]: ligeiro, <11) continuaram a receber placebo, e os que apresentavam sintomas moderados a graves (avaliado através do score QIDS-SR16: moderado, 11-16; grave, > 16) foram novamente distribuídos aleatoriamente (1:1:1:1) para receber tratamento com placebo ou esketamina 28, 56 ou 84mg. Em ambos os períodos, todos os doentes receberam tratamento duas vezes por semana (dias 1, 4, 8 e 11).

A fase *open-label* caracterizou-se pela administração de doses flexíveis de esketamina em todos os pacientes que participassem. A primeira dose foi de 56mg e nas seguintes foi, então, possível fazer ajustes na dosagem (28 – 84mg). Quanto à frequência de tratamento, nas primeiras duas semanas receberam duas vezes por semana, nas três semanas seguintes passaram a receber uma vez por semana e nas restantes três semanas receberam apenas uma vez em cada duas semanas.

NCT02133001¹⁸

Tendo em conta a hipótese da esketamina ser mais eficaz do que placebo, este estudo aleatorizado, com dupla ocultação e de fase 2, avaliou a eficácia e segurança do uso de esketamina IN no controlo dos sintomas dos doentes com PDM e com risco iminente de suicídio. Para este estudo se realizar, os participantes tiveram que aceitar ser inicialmente hospitalizados durante 5 dias, e iniciar/otimizar tratamento com antidepressivos orais.

A distribuição dos 66 pacientes foi feita aleatoriamente (1:1), em que 31 receberam placebo e 35 receberam esketamina 84mg, com possibilidade de diminuir a dosagem para 56mg, se houvesse intolerância. As administrações foram feitas duas vezes por semana.

Dos efeitos adversos graves apenas a exacerbação dos sintomas depressivos foi considerada, pelos autores, como sendo possivelmente relacionada com a administração da esketamina IN.

*NCT02918318*¹⁹

Estudo de fase 2b, aleatorizado e com dupla ocultação, que analisou a utilização de esketamina IN em doentes com DRT. Para isso, antes de iniciar o tratamento com esketamina ou placebo, todos os doentes foram submetidos a um tratamento com um antidepressivo oral durante seis semanas. Após estas seis semanas, os pacientes que não responderam ao antidepressivo (redução de $\leq 25\%$ no score MADRS) e os que apresentavam um score MADRS ≥ 28 , foram elegíveis para continuar no estudo e iniciar o tratamento com esketamina IN ou placebo.

Assim, 202 doentes foram aleatoriamente distribuídos em quatro grupos (2:1:1:1): 80 iniciaram placebo, 41 iniciaram esketamina 28mg, 40 receberam esketamina 56mg e os restantes 41 doentes receberam esketamina 84mg. Após as quatro semanas de tratamento com esketamina ou placebo, os pacientes que não atingiram resposta clínica iniciaram o período de *follow-up* de quatro semanas. Em contrapartida, os que responderam à terapêutica (redução $\geq 50\%$ na MADRS), puderam participar num *follow-up* de vinte e quatro semanas. Aqueles que responderam mas que sofreram recidiva antes de completar vinte semanas após o término do tratamento (MADRS ≥ 22 em 2 avaliações consecutivas, hospitalização por agravamento dos sintomas, ou qualquer outro acontecimento sugestivo de recidiva, de acordo com os investigadores), iniciaram uma fase *open-label*, com a duração de quatro semanas, em que começaram na dose de 56mg de esketamina e, dependendo do estado clínico e tolerância do doente, foi possível fazer ajustes nas dosagens (28, 56 ou 84mg).

*TRANSFORM-1 (NCT02417064)*²⁰

Ensaio aleatorizado, com dupla ocultação, de fase 3, que teve como principal objetivo avaliar a eficácia e segurança de doses fixas de esketamina IN administradas duas vezes por semana.

Este estudo envolveu pacientes com DRT que foram aleatoriamente distribuídos em 3 grupos (1:1:1). Assim, 113 doentes receberam placebo IN, 117 receberam esketamina 56mg e 116 receberam esketamina 84mg. Para além disso, todos os doentes tomaram um antidepressivo oral (duloxetina, sertralina, escitalopram ou venlafaxina de libertação prolongada) associado à esketamina ou placebo, durante as quatro semanas de tratamento.

Uma vez que era necessária, como pré-requisito para o prosseguimento das diferentes avaliações, uma diferença estatisticamente significativa no grupo esketamina 84mg, a avaliação da MADRS no grupo esketamina 56mg, bem como o cálculo da proporção de pacientes que alcançaram respostas terapêuticas e remissões, não puderam ser consideradas de forma oficial.

Para além disso, os pacientes deste estudo puderam participar no ensaio SUSTAIN-1.

TRANSFORM-2 (NCT02418585)²¹

Estudo de fase 3, aleatorizado e com dupla ocultação, que avaliou a segurança e eficácia da administração de doses flexíveis de esketamina em doentes com DRT, duas vezes por semana.

Neste ensaio clínico os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos (1:1): 114 no grupo esketamina IN (56mg ou 84mg); 109 no grupo placebo IN. Todos os doentes de ambos os grupos receberam um antidepressivo oral associado (sertralina, escitalopram, duloxetina ou venlafaxina de libertação prolongada) de forma não aleatória. Para aumentar a tolerância, os doentes do grupo esketamina começaram com esketamina 56mg, com a possibilidade de aumentar para 84mg nos dias 4, 8, 11 ou 15, permanecendo nesta dose até ao fim das 4 semanas. No final das 4 semanas, 66.7% dos doentes do grupo esketamina estavam a tomar esketamina 84mg.

No final deste ensaio clínico, foi dada a opção destes doentes participarem também no estudo SUSTAIN-1.

TRANSFORM-3 (NCT02422186)²²

Este estudo de fase 3, aleatorizado e com dupla ocultação, foi concebido para comparar a eficácia e segurança do uso de esketamina IN com placebo em idosos com DRT. Em ambos os grupos, todos os doentes receberam um antidepressivo oral (sertralina, escitalopram, duloxetina ou venlafaxina XR) e tratamento IN duas vezes por semana.

Neste ensaio os doentes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos (1:1), ficando 72 doentes no grupo esketamina e 66 no grupo placebo. Inicialmente todos os indivíduos do grupo esketamina começaram na dosagem 28mg, com possível ajuste nos restantes dias de tratamento. No entanto, após o 15º dia apenas foi permitido diminuição da dosagem, se necessário.

É importante realçar que 73 doentes tinham hipertensão diagnosticada antes do início do estudo.

Os pacientes deste estudo puderam participar no SUSTAIN-2.

SUSTAIN-1 (NCT02493868)²³

Estudo de fase 3, com dupla ocultação, que teve como finalidade avaliar o efeito a longo prazo, nomeadamente, na prevenção de recidivas, da utilização da esketamina IN associada a um antidepressivo oral em doentes com DRT.

Neste estudo participaram doentes diretamente recrutados (critérios de inclusão semelhantes aos restantes estudos) ou transferidos a partir dos estudos TRANSFORM-1 e TRANSFORM-2 (doentes que completaram os estudos e que apresentaram resposta clínica).

Este ensaio clínico teve 3 fases de tratamento: fase de indução (*open-label*), fase de otimização (*open-label*) e fase de manutenção (dupla ocultação). Na fase de indução participaram apenas os doentes diretamente recrutados. Durante esta fase, os pacientes receberam esketamina IN (56 ou 84mg, em doses flexíveis), duas vezes por semana, associado a um antidepressivo oral (sertralina, escitalopram, duloxetina ou venlafaxina de libertação prolongada). Na fase de otimização participaram os doentes transferidos, bem como os doentes que atingiram uma resposta ao tratamento na fase de indução (redução $\geq 50\%$ no score MADRS desde o início do tratamento). Esta fase teve a duração de doze semanas, durante as quais os pacientes continuaram nas mesmas dosagens com que acabaram a última fase. No entanto, nas primeiras quatro semanas passaram a receber tratamento uma vez por semana e, nas restantes, tendo em conta a gravidade dos sintomas, poderiam continuar com a mesma frequência ou reduzir para uma vez, em cada duas semanas. Para a fase de manutenção, participaram os doentes diretamente recrutados e os transferidos que apresentaram critérios para remissão estável (score MADRS ≤ 12 durante \geq três das últimas quatro semanas da fase de otimização) ou critérios para resposta clínica estável sem remissão (redução $\geq 50\%$ no score MADRS nas últimas duas semanas da fase de manutenção, sem atingir remissão). Assim, estes doentes (297 doentes: 176 com remissão estável e 121 com resposta clínica estável) foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos (1:1), separadamente. Dos 176 pacientes que apresentaram remissão estável, 90 ficaram no grupo esketamina e 86 no grupo placebo; dos 121 pacientes que atingiram resposta clínica estável, 62 ficaram no grupo esketamina e 59 no grupo placebo. Em ambos os grupos, todos os doentes continuaram a receber um antidepressivo oral.

Os doentes que sofreram recidiva durante este ensaio, tiveram a possibilidade de participar no estudo SUSTAIN-3 que continua em desenvolvimento.

*SUSTAIN-2 (NCT02497287)*²⁴

Estudo *open-label* e de fase 3 que avaliou a segurança e eficácia da utilização a longo prazo de esketamina IN associada a um antidepressivo oral, em doentes com DRT.

Este ensaio clínico foi constituído por 2 fases de tratamento: uma fase de indução e uma fase de otimização/manutenção. Na fase de indução participaram doentes diretamente recrutados e doentes que completaram as 4 semanas de tratamento do estudo TRANSFORM-3 (doentes ≥ 65 anos) e não apresentaram resposta clínica estável (redução $\leq 50\%$ no score MADRS). Nesta fase de tratamento, os doentes receberam doses flexíveis de esketamina IN duas vezes por semana, começando na dose de 28mg (pacientes ≥ 65 anos) e na dose de 56mg (pacientes < 65 anos). Nos restantes dias de tratamento foi possível fazer ajustes nas dosagens de todos os doentes, consoante o estado clínico dos mesmos. Associado à esketamina IN, todos os que foram diretamente recrutados iniciaram um novo antidepressivo oral (sertralina, escitalopram, duloxetina ou venlafaxina de libertação prolongada), enquanto os doentes transferidos continuaram o mesmo antidepressivo oral iniciado no outro estudo. Na fase de otimização/manutenção participaram todos doentes que atingiram uma resposta clínica estável (redução $\geq 50\%$ no score MADRS) tanto no término da fase de indução como no final do estudo TRANSFORM-3. Durante as primeiras quatro semanas desta fase (semanas 5 a 8 no total), os participantes diretamente recrutados da fase de indução continuaram a receber a mesma dose, embora apenas uma vez por semana. Os participantes transferidos iniciaram o tratamento na dose de 28mg durante a quinta semana, podendo aumentar para as doses de 56 ou 84mg até à oitava semana deste estudo. Todos os doentes (diretamente recrutados e transferidos) continuaram o antidepressivo oral durante toda esta fase. Conforme o score MADRS, a frequência de tratamento poderia ser alterada para apenas uma vez a cada duas semanas, com reavaliação a cada quatro semanas. Assim, os pacientes que apresentassem um score MADRS > 12 continuavam no regime de uma vez por semana, todavia, os que apresentassem um score MADRS ≤ 12 passariam a receber tratamento de duas em duas semanas.

No total, 723 (90.1%) sofreram pelo menos um efeito adverso após o tratamento com esketamina. Sendo uma percentagem significativa, é importante referir que 76 pacientes (9.5%) interromperam o tratamento com esketamina devido a um efeito adverso. Foram ainda reportadas duas mortes não relacionadas, ou dificilmente relacionadas, com a administração da esketamina, tendo em conta os autores do estudo (uma devido a um enfarte agudo do miocárdio e outra devido a um suicídio).

Alguns dos doentes deste estudo também iniciaram a participação no ensaio SUSTAIN-3.

ASPIRE-1 (NCT03039192)²⁵ e ASPIRE-2 (NCT03097133)²⁶

Estudos de fase 3, aleatorizados e com dupla ocultação, que tiveram como principal objetivo avaliar a eficácia da esketamina IN na resposta rápida em indivíduos com diagnóstico de PDM e com ideação suicida. Inicialmente os pacientes aceitaram ser hospitalizados durante 5 dias (dependendo do estado clínico do doente, a duração da hospitalização poderia ser alterada).

No estudo ASPIRE-1 os doentes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos (1:1), ficando 114 no grupo esketamina 84mg (um destes não recebeu nenhuma dose e por isso foi excluído da análise de segurança e eficácia, e outro doente foi também excluído da análise da eficácia uma vez que suspendeu o tratamento após a primeira dose) e 112 no grupo placebo. No estudo ASPIRE-2 foram também aleatoriamente distribuídos em dois grupos (1:1): 115 no grupo esketamina 84mg e 115 no grupo placebo (3 doentes dos 230, no total, foram excluídos de todas as análises, uma vez que não receberam qualquer dose de tratamento). Em ambos os ensaios, dependendo do estado clínico de cada doente, após a primeira administração foi possível fazer uma redução na dosagem de esketamina para 56mg, continuando nesta mesma dosagem até ao final do tratamento. Todos os doentes receberam esketamina IN ou placebo duas vezes por semana, e no início do tratamento iniciaram/otimizaram um antidepressivo oral (em monoterapia ou associado a terapia de potenciação com mais um antidepressivo, um antipsicótico ou um estabilizador de humor). Os fármacos mais comuns utilizados no ASPIRE-1 foram a venlafaxina, escitalopram, duloxetina, mirtazapina, quetiapina e, aproximadamente 75% dos doentes receberam ≥ 1 benzodiazepinas. No ASPIRE-2, os fármacos mais comuns foram a quetiapina, venlafaxina, escitalopram, duloxetina, sertralina e, aproximadamente 66% dos doentes receberam ≥ 1 benzodiazepinas.

DISCUSSÃO

Tanto quanto seja do nosso conhecimento, esta é a revisão sistemática que engloba mais ensaios clínicos que avaliem a segurança e eficácia da esketamina IN em doentes com PDM. De um modo geral, os estudos representados nesta revisão evidenciaram, a nível estatístico, uma eficácia superior da esketamina relativamente ao placebo, à exceção do estudo Takahashi *et al.*¹⁹. É necessário referir que a maioria destes ensaios utilizaram a esketamina IN como tratamento de potenciação associado a um antidepressivo oral, em comparação com um grupo controlo ativo (placebo associado a antidepressivo oral) e que utilizaram o método estatístico da média dos mínimos quadrados com o objetivo de diminuir os fatores de confundimento. Apenas dois dos dez estudos incluídos avaliaram a utilização da esketamina a longo prazo,^{23,24} embora só Daly *et al.*²³ tenham utilizado um grupo controlo. Assim, neste estudo observou-se um efeito superior da esketamina, em comparação com placebo, no atraso de recidiva e na percentagem de doentes que sofreram recidiva. Nos doentes que atingiram remissão estável, a esketamina diminuiu o risco de recidiva em 51% e, nos doentes que alcançaram uma resposta clínica estável diminuiu o risco em 70%, em relação ao grupo placebo. No que concerne à utilização da esketamina em adultos acima dos 65 anos, Ochs-Ross *et al.*²² não conseguiram observar uma superioridade estatística da esketamina, comparativamente ao placebo, na avaliação da Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) ($p = 0.059$). Contudo, ao avaliarem o subgrupo de doentes com idades compreendidas entre os 65 e 74 anos, a esketamina mostrou-se superior ($p = 0.017$). Destaca-se, ainda, o rápido efeito antidepressivo desta substância nas primeiras 24h de tratamento e, em certos casos, 2h após a primeira dose.^{17,19} Inclusive, em doentes com ideação suicida, a diminuição do score MADRS foi estatisticamente maior, às 4h e às 24h, naqueles que utilizaram esketamina.^{18,25,26} No entanto, quanto ao elemento da MADRS que avalia a gravidade da ideação suicida, às 24h nenhum destes três estudos conseguiu demonstrar superioridade da esketamina, a nível estatístico, embora, Canuso *et al.*¹⁸ tenham evidenciado vantagem da esketamina às 4h ($p = 0.002$). Pelo contrário, Popova *et al.*,²¹ que também avaliaram o score MADRS às 24h, não observaram evidência estatística que favorecesse a esketamina em relação ao placebo.

É, também, importante referir que, apesar da esketamina IN ser relativamente segura, apresenta diversos efeitos secundários que são de ter em conta. Em todos os ensaios incluídos nesta revisão sistemática observou-se um padrão de efeitos adversos mais comuns, onde se destacam as tonturas, cefaleias, sintomas dissociativos, náuseas e disgeusia. Além destes, observaram-se também elevações da tensão arterial. Todavia, todos estes efeitos secundários foram maioritariamente ligeiros a moderados

e manifestaram-se pouco tempo após a administração de cada dose, sendo que na generalidade normalizaram ao fim de 2h.

Todos os ensaios clínicos descritos nesta revisão sistemática demonstraram algumas limitações que importa mencionar. Todos excluíram pacientes com outras doenças psiquiátricas, nomeadamente doenças psicóticas, ou com perturbação por abuso de substâncias, e a maioria excluiu doentes com ideação suicida ou com idades acima de 65 anos. Para além disso, a proporção de indivíduos de raça caucasiana, bem como a proporção de pacientes do sexo feminino foram superiores, e o número de doentes que participaram nestes ensaios foi relativamente pequeno. Todos estes fatores acima mencionados contribuem para a dificuldade de extrapolar os resultados obtidos para populações maiores e mais realistas da sociedade, não permitindo generalizar a todos os doentes com PDM. Adicionalmente, a definição de remissão e resposta clínica estáveis não foi consensual entre os diversos estudos. Do mesmo modo, verificou-se uma variação tanto nas dosagens como na frequência das administrações de esketamina IN e nem sempre existiu evidência estatisticamente significativa para todas as dosagens, significando assim que, neste momento, ainda não é possível estabelecer a melhor posologia desta substância. Por último, os efeitos adversos da esketamina, particularmente os sintomas dissociativos, e a utilização de grupos controlo ativos poderão ter comprometido alguns resultados relativos à eficácia desta substância.

CONCLUSÃO

A esketamina IN parece ter um efeito rápido na diminuição dos sintomas dos doentes com PDM, demonstrando relativa segurança e tolerabilidade. Tendo em conta estes achados, a esketamina IN poderá desempenhar um papel importante, como terapêutica de potenciação, no início do tratamento destes doentes, de modo a evitar o atraso do efeito dos antidepressivos orais frequentemente utilizados.

Contudo, são necessários mais estudos e ensaios a longo prazo que avaliem a segurança e eficácia desta substância, com o objetivo de compreender melhor os efeitos da mesma. Noutra revisão sistemática seria também relevante comparar a esketamina IN com outros tratamentos, nomeadamente a ketamina intravenosa e a eletroconvulsivoterapia.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Depression [Internet]. World Health Organization, 2021. Available from: <https://www.mybib.com/pt/ferramentas/gerador-referencias-vancouver> (cited Nov 20, 2022)
2. Gaynes, B.N., Warden, D., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Fava, M., Rush, A.J. What Did STAR*D Teach Us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv.* 2009; 60(11):1439–45;
3. Souery, D., Papakostas, G., Trivedi, M.H. Treatment-Resistant Depression. *J. Clin. Psychiatry.* 2006; 67 Suppl 6:16–22;
4. Undurraga, J., Baldessarini, R.J. Randomized, Placebo-Controlled Trials of Antidepressants for Acute Major Depression: Thirty-year Meta Analytic Review. *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37(4):851-864;
5. Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., Niederhe, G., Thase, M.E., Lavori, P.W., Lebowitz, B.D., McGrath, P.J., Rosenbaum, J.F., Sackeim, H.A., Kupfer, D.J., Luther, J., Fava, M. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am. J. Psychiatry.* 2006; 163(11):1905–1917;
6. Price, J.L., Drevets, W.C. Neurocircuitry of Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35(1):192–216;
7. Duman, R.S., Aghajanian, G.K., Sanacora, G., Krystal, J.H. Synaptic Plasticity and Depression: New Insights from Stress and Rapid-Acting Antidepressants. *Nat Med.* 2016; 22(3):238–249;
8. Newport, D.J., Carpenter, L.L., McDonald, W.M., Potash, J.B., Tohen, M., Nemeroff, C.B. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *Am J Psychiatry.* 2015; 172(10):950–966;
9. Kadriu, B., Musazzi, L., Henter, I.D., Graves, M., Popoli, M., Zarate, C.A.Jr. Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019; 22(2):119–135;
10. Krystal, J.H., Sanacora, G., Blumberg, H., Anand, A., Charney, D.S., Marek, G., Epperson, C.N., Goddard, A., Mason, G.F. Glutamate and GABA Systems as Targets for Novel Antidepressant and Mood-Stabilizing Treatments. *Mol Psychiatry.* 2002; 7 Suppl 1:S71–S80;
11. Short, B., Fong, J., Galvez, V., Shelker, W., Loo, C.K. Side-Effects Associated with Ketamine Use in Depression: A Systematic Review. *Lancet Psychiatry.* 2018; 5(1): 65–78;
12. World Drug Report 2015 [Internet]. 2015. Available from: https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf (cited Dec 10, 2021);
13. Hashimoto, K. Rapid-Acting Antidepressant Ketamine, Its Metabolites and Other Candidates: A Historical Overview and Future Perspective. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019; 73(10):613-627;
14. Annex I Summary of Product Characteristics [Internet]. *European Medicines Agency.* Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf (cited Jan 5, 2022);

15. Wang, S.M., Kim, N.Y., Na, H.R., Lim, H.K., Woo, Y.S., Pae, C.U., Bank, W.M. Rapid Onset of Intranasal Esketamine in Patients with Treatment Resistant Depression and Major Depression with Suicide Ideation: A Meta-Analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021; 19(2):341-354;
16. Doherty, T., Wajs, E., Melkote, R., Miller, J., Singh, J.B., Weber, M.A. Cardiac Safety of Esketamine Nasal Spray in Treatment-Resistant Depression: Results from the Clinical Development Program. *CNS Drugs*. 2020; 34(3):299–310;
17. Daly, E.J., Singh, J.B., Fedgchin, M., Cooper, K., Lim, P., Shelton, R.C., Thase, M.E., Winokur, A., Nueten, L.V., Manji, H., Drevets, W.C. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75(2):139-148;
18. Canuso, C.M., Singh, J.B., Fedgchin, M., Alphs, L., Lane, R., Lim, P., Pinter, C., Hough, D., Sanacora, G., Manji, H., Drevets, W.C. 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. *Am J Psychiatry*. 2018; 175(7):620-630;
19. Takahashi, N., Yamada, A., Shiraishi, A., Shimizu, H., Goto, R., Tominaga, Y. Efficacy and Safety of Fixed Doses of Intranasal Esketamine as an Add-On Therapy to Oral Antidepressants in Japanese Patients with Treatment-Resistant Depression: A phase 2b Randomized Clinical Study. *BMC Psychiatry*. 2021; 21(1):526;
20. Fedgchin, M., Trivedi, M., Daly, E.J., Melkote, R., Lane, R., Lim, P., Vitagliano, D., Blier, P., Fava, M., Liebowitz, M., Ravindran, A., Gaillard, R., Ameen, H.V.D., Preskorn, S., Manji, H., Hough, D., Drevets, W.C., Singh, J.B. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined with a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019; 22(10):616-630;
21. Popova, V., Daly, E.J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., Mazzucco, C., Hough, D., Thase, M.E., Shelton, R.C., Molero, P., Vieta, E., Bajbouj, M., Manji, H., Drevets, W.C., Singh, J.B. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined with a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2019; 176(6):428-438;
22. Ochs-Ross, R., Daly, E.J., Zhang, Y., Lane, R., Lim, P., Morrison, R.L., Hough, D., Manji, H., Drevets, W.C., Sanacora, G., Steffens, D.C., Adler, C., McShane, R., Gaillard, R., Wilkinson, S.T., Singh, J.B. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients with Treatment-Resistant Depression – TRANSFORM-3. *Am J Psychiatry*. 2020; 28(2):121-141;
23. Daly, E.J., Trivedi, M.H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., Lane, R., Lim, P., Duca, A.R., Hough, D., Thase, M.E., Zajecka, J., Winokur, A., Divacka, I., Fagiolini, A., Cubala, W.J., Bitter, I., Blier, P., Shelton, R.C., Molero, P., Manji, H., Drevets, W.C., Singh, J.B. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients with

Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019; 76(9):893-903;

24. Wajs, E., Aluisio, L., Holder, R., Daly, E.J., Lane, R., Lim, P., George, J.E., Morrison, R.L., Sanacora, G., Young, A.H., Kasper, S., Sulaiman, A.H., Li, C., Paik, J., Manji, H., Hough, D., Grunfeld, J., Jeon, H.J., Wilkinson, S.T., Drevets, W.C., Singh, J.B. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients with Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry*. 2020; 81(3):19m12891;

25. Fu, D., Ionescu, D.F., Li, X., Lane, R., Lim, P., Sanacora, G., Hough, D., Manji, H., Drevets, W.C., Canuso, C.M. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation with Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 2020; 81(3):19m13191;

26. Ionescu, D.F., Fu, D., Qiu, X., Lane, R., Lim, P., Kasper, S., Hough, D., Drevets, W.C., Manji, H., Canuso, C.M. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation with Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021; 24(1):22-31.