



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

TRABALHO FINAL DO MIM

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

DAVID NOGUEIRA DA ROCHA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR ANTÓNIO JOÃO FERREIRA DE MACEDO E SANTOS

DR. DAVID MANUEL GOMES MOTA

Fevereiro/2024

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

Autor:

David Nogueira da Rocha^a – davidnog.rocha@gmail.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	10
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO	41
CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	46

RESUMO

Introdução: A Perturbação Depressiva Major (PDM) é uma doença mental altamente prevalente, sendo considerada a condição psiquiátrica mais incapacitante em todo o mundo. Apesar dos avanços na investigação e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, os antidepressivos atualmente disponíveis apresentam um período de latência de várias semanas antes que os seus efeitos sejam, de facto, implementados, sendo que muitos doentes não respondem adequadamente aos tratamentos de primeira linha. Consequentemente, existe um número significativo de indivíduos que sofrem de Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), caracterizada pela ausência de resposta a pelo menos dois antidepressivos diferentes num mesmo episódio depressivo. Deste modo, revela-se a necessidade de novos fármacos para o tratamento da DRT. A ketamina, fármaco amplamente usado como anestésico, mas que, em menores doses, possui propriedades antidepressivas revelou-se como uma alternativa terapêutica. De acrescentar que, neste contexto, em 2019, a esketamina, análogo da ketamina, 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 ketamina em doentes com DRT.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática através da pesquisa nas bases de dados PubMed, SCOPUS e Cochrane até a data de 10 de Novembro de 2023, com o propósito de identificar ensaios clínicos que utilizassem métodos de dupla ocultação ou *open label* e que avaliassem a eficácia e segurança da administração de ketamina em doentes com DRT.

Resultados: Nesta revisão sistemática, foram examinados um total de 30 artigos que envolveram a participação de 1768 doentes. De uma maneira global, os estudos incluídos nesta revisão demonstraram, em termos estatísticos, uma superior eficácia da ketamina em relação ao placebo.

Conclusão: De um modo geral, a ketamina apresenta um efeito rápido na diminuição dos sintomas dos doentes com DRT, evidenciando relativa segurança e tolerabilidade, embora seja necessária a realização de mais ensaios clínicos que avaliem esta substância a longo prazo, bem como a influência dos seus efeitos adversos no *outcome* clínico.

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

ABSTRACT

Introduction: Major Depressive Disorder (MDD) is a highly prevalent mental illness and is considered the most disabling psychiatric condition worldwide. Despite advances in research and development of new therapeutic approaches, currently available antidepressants have a latency period of several weeks before their effects are actually implemented, with many patients not responding adequately to first-line treatments. Consequently, there is a significant number of individuals who suffer from Treatment-Resistant Depression (TRD), characterized by the lack of response to at least two different antidepressants in the same depressive episode. Thus, the need for new drugs for the treatment of TRD is of Paramount importance. Ketamine, a drug widely used as an anesthetic, but which, in smaller doses, has antidepressant properties, has proven to be a therapeutic alternative. It should be noted that, in this context, in 2019, esketamine, a ketamine analogue, was approved for TRD and, later, for MDD associated with suicidal ideation.

Objective: The main objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of ketamine in patients with TRD.

Methods: A systematic review was conducted by searching the PubMed, Embase, and Cochrane databases until the date of 10th November 2023, with the purpose of identifying clinical trials that employed double-blind or *open-label* methods and assessed the efficacy and safety of administration in patients with Treatment-Resistant Depression.

Results: In this systematic review, a total of 30 articles involving the participation of 1768 patients were examined. Overall, the studies included in this review statistically demonstrated superior efficacy of ketamine compared to placebo.

Conclusion: In general, ketamine exhibits a rapid effect in reducing symptoms in patients with treatment-resistant depression (TRD), demonstrating relative safety and tolerability, although further clinical trials assessing this substance long term, as well as the influence of its adverse effects on clinical outcome, are needed.

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

INTRODUÇÃO

A PDM é reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das condições de saúde mais incapacitantes a nível global.¹ Apesar dos progressos significativos no campo da saúde mental e do desenvolvimento de várias abordagens terapêuticas, muitos indivíduos que sofrem de PDM enfrentam ainda desafios na obtenção de uma resposta terapêutica eficaz. A evolução das terapêuticas ao longo dos anos, incluindo o uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e antidepressivos atípicos, trouxe melhorias substanciais para muitos doentes. No entanto, existe um grupo considerável de doentes que não obtém alívio dos sintomas através destas abordagens convencionais. Estes casos são designados como resistentes ao tratamento (DRT) e caracterizam-se por não haver resposta a pelo menos dois tratamentos antidepressivos diferentes, administrados nas doses e durações recomendadas, durante um mesmo episódio depressivo.² Além disso, é notório que uma proporção significativa dos indivíduos com PDM não alcança a remissão clínica, mesmo após várias tentativas terapêuticas.³

A fisiopatologia subjacente à depressão não é ainda inteiramente compreendida, mas parece incluir anomalias na transmissão de diversos sistemas neurotransmissores incluindo o glutamato, bem como alterações histopatológicas nos circuitos neuronais, incluindo atrofia sináptica e dendrítica, que estão intrinsecamente ligados ao controlo das emoções e comportamento. Estas descobertas têm levado a uma consideração do potencial de moduladores do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) como abordagem terapêutica inovadora. Entre estes moduladores, destaca-se a ketamina, um antagonista do recetor NMDA, que emergiu como uma opção promissora.⁴ A ketamina demonstra capacidade de estimular rapidamente a transmissão do glutamato, aumentar a libertação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e promover a formação de novas sinapses, apresentando um potencial terapêutico particularmente relevante em casos de DRT.^{5,6} No entanto, a revisão da literatura existente é crucial para avaliar de forma sistemática a eficácia e segurança da ketamina no tratamento da DRT.

A ketamina emergiu como uma inovação na medicina entre 1960 e 1970. Sintetizada por Calvin Stevens em 1962, esta substância foi inicialmente desenvolvida como uma alternativa ao anestésico fenciclidina (PCP), conhecido pelas suas propriedades alucinogénias. A ketamina atraiu a atenção da comunidade médica devido à sua capacidade de induzir anestesia rapidamente sem suprimir os reflexos das vias aéreas superiores, tornando-se uma opção valiosa em cirurgias de emergência e

procedimentos anestésicos.⁷ Por conseguinte, esta substância desempenhou um papel vital em contextos de guerra e em países subdesenvolvidos, onde os recursos médicos são frequentemente limitados. O estudo de Mercer (2009), intitulado "*The Drug of War*" descreve a forma como a ketamina foi usada em conflitos militares, onde a sua capacidade de induzir rápida anestesia foi particularmente essencial para cirurgias em hospitais de campanha.⁸ Além disso, em países subdesenvolvidos, a ketamina mostrou ser uma opção de valor devido à facilidade de armazenamento e administração, tornando-a acessível em locais com infraestrutura médica limitada.⁹ Outra das grandes vantagens da ketamina é a sua tolerabilidade e segurança, pelos seus relativamente reduzidos efeitos cardiovasculares, que a tornam ainda mais utilizável mesmo em situações médicas extremas. As suas propriedades conferem uma utilização segura e estável, com valores de pressão arterial e frequência cardíaca que se encontram dentro dos limites do tolerável, com poucas sequelas ou danos para o organismo.¹⁰ Neste cenário, as flutuações da pressão arterial costumam ser modestas, manifestando-se com um aumento máximo de 20 mmHg na pressão sistólica e 10 mmHg na diastólica. Estas mudanças são temporárias, com uma duração típica de 10 a 40 minutos, e, geralmente, retornam aos níveis normais sem a necessidade de intervenção. É importante destacar que efeitos cardiovasculares graves, tais como acidente vascular cerebral (AVC) ou enfarte agudo do miocárdio, são extremamente raros neste contexto.¹¹

Desde 1970, começou a ser utilizada fora do contexto médico de forma ilícita como substância de abuso para uso recreativo, dadas as suas propriedades alucinogénias e dissociativas, bem como por agressores sexuais no sentido de alterar o estado de consciência da vítima. Por isso desde 1999 é considerada pela DEA (*Drug Enforcement Administration*) como *Schedule III non-narcotic substance*, isto é, substância de moderado potencial de abuso. Esta escala tem como objetivo agrupar substâncias aprovadas para uso médico nos Estados Unidos, mas que são potenciais alvos de substâncias de abuso.^{12,13} O uso recreativo da ketamina exemplifica a complexidade de uma substância que, apesar das suas aplicações clínicas valiosas, pode ser objeto de abuso em contextos não supervisionados com consequências nefastas.

Já nos anos 2000, através do ensaio de Zarate et al. (2006), "*A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression*" a ketamina demonstrou a sua capacidade de aliviar rapidamente os sintomas depressivos, conferindo uma nova abordagem relativamente à utilização desta substância na medicina, mais especificamente na psiquiatria.⁵ Desde então, pesquisas adicionais, como o estudo de Wilkinson et al. (2018), "*The Effect of a Single Dose of Intravenous*

Ketamine on Suicidal Ideation" continuaram a investigar e validar o uso da ketamina no tratamento da PDM associada à ideação suicida, oferecendo uma nova possibilidade de abordagem para doentes que não respondem a terapias convencionais.¹⁴

A evidência científica para o uso da ketamina no tratamento da DRT engloba mais de duas décadas de pesquisa, incluindo diversos ensaios clínicos, quer controlados por placebo, quer por fármacos ativos, e diversas outras técnicas terapêuticas utilizadas na psiquiatria como a eletroconvulsivoterapia. Entre os estudos randomizados controlados (RCT), destaca-se o recentemente publicado ensaio clínico de fase 3, conhecido como ensaio KADS (Loo et al, 2023).¹⁵ Não obstante, grande parte dos contratempos para a implementação deste fármaco na prática médica quotidiana prendem-se com o facto de haver falta de ensaios clínicos de fase 3, em parte devido às dificuldades de financiamento para pesquisas desta magnitude. Concomitantemente, a esketamina intranasal, um enantiómero da ketamina, recebeu a aprovação da Agência Europeia do Medicamento para o tratamento da DRT, com base em evidências de ensaios clínicos de fase 3.

Nos últimos 20 anos, a utilização da ketamina demonstrou eficácia no tratamento de pessoas com DRT, conforme destacado por Walsh et al. (2022).¹⁶ De acordo com uma revisão sistemática recente, até abril de 2023, foram divulgados 39 ensaios clínicos randomizados sobre depressão, sendo a maioria deles sobre a DRT, e envolvendo um total de 1527 participantes (Nikolin et al., 2023).¹⁷ A revisão meta-analítica destes ensaios clínicos randomizados revela que a ketamina apresenta eficácia superior ao placebo no tratamento da depressão, com relevância estatística e impacto clínico.

Alguns estudos clínicos têm explorado os efeitos da ketamina vs *placebo* no tratamento da PDM. Estas investigações revelam que a administração controlada de ketamina resulta numa rápida e significativa redução dos sintomas depressivos da PDM, principalmente na sua fase aguda (72h) em comparação com o *placebo*. Os seus efeitos prevalecem por 3 dias embora que ao 5º dia deixe de ter efeito clinicamente significativo.¹⁸ Destacam o potencial da ketamina como uma opção terapêutica promissora para doentes que sofrem de PDM, embora estudos relativos à segurança a longo prazo e mecanismos de ação necessitem ainda de ser alvo de investigações adicionais.

No que diz respeito às vias de administração, a maioria dos estudos clínicos e relatos de casos na literatura, destaca que a forma predominante de administrar ketamina é por meio de perfusão endovenosa, utilizando uma dose de 0,5 mg/kg ao longo de 40 minutos. Apesar de a administração endovenosa ser a abordagem mais comum, há

evidências de segurança e eficácia associadas a outras vias de administração, tais como oral, sublingual, transmucosa, intranasal, intramuscular e subcutânea. A biodisponibilidade da ketamina é quase total quando administrada por via endovenosa (95-100%), seguida pela via intramuscular, onde a absorção é de aproximadamente 93%. A absorção é menor nas vias intranasal (45-50%) e ainda mais reduzida nas formas sublingual e oral, atingindo cerca de 24-30% (Peltoniemi et al., 2016).¹⁹

No que diz respeito a efeitos colaterais, são mais frequentes na ketamina comparativamente ao placebo, sendo os mais notórios os sintomas dissociativos. Pode também desencadear sintomas somáticos como parastésias, tonturas, visão turva e sonolência/ sedação, em mais de 20% dos casos, segundo Acevedo-Diaz *et al.*. Estes sintomas são maioritariamente transitórios, começando imediatamente após a administração da substância, resolvendo-se dentro de 4h após a infusão.²⁰ Adicionalmente, doentes com um índice de massa corporal igual ou superior a 30 apresentaram maiores variações hemodinâmicas ao receber uma dose de 0,5 mg/kg de ketamina. Portanto, é aconselhável ajustar a dose com base no peso corporal ideal do paciente, utilizando o peso calculado ideal da pessoa em vez do peso corporal real para determinar a dosagem, conforme recomendado por Erstad & Barletta (2020) e Sanacora et al. (2017).^{21,22} É importante notar que estes efeitos secundários podem variar de intensidade e duração, dependendo da dose e da frequência de uso da ketamina. A gestão adequada dos efeitos colaterais e o acompanhamento médico são então cruciais neste contexto.

Internacionalmente, a ketamina é reconhecida como uma opção terapêutica, sendo mencionada em importantes obras de psicofarmacologia, como os trabalhos de Taylor et al. (2021) e Stahl (2021).^{23,24} No contexto português, a terapia com ketamina fundamenta-se na potencialização dos efeitos neurobiológicos da mesma, combinada com a incorporação de suporte psicológico que reconhece e valoriza os efeitos subjetivos da substância. Destaca-se, ainda, o papel adaptativo desses efeitos nas esferas intrapessoal, interpessoal e contextual de cada paciente. Este modelo inovador tem sido adotado em diversos serviços de Psiquiatria do Serviço Nacional de Saúde desde o ano de 2021.²⁵

Esta revisão sistemática tem como objetivo analisar criticamente a eficácia da ketamina no tratamento da DRT. Serão avaliadas as evidências disponíveis sobre as conclusões em comparação com o placebo, bem como os potenciais efeitos secundários da sua administração. Além disso, serão examinadas possíveis interações da ketamina com outras patologias e a segurança da sua administração concomitantemente. Ao analisar

de forma abrangente os dados existentes, esta revisão pretende oferecer uma visão sobre o papel da ketamina no tratamento da DRT e destacar áreas que necessitam de investigação adicional.

MÉTODOS

Seleção de artigos

A pesquisa foi realizada nas plataformas PubMed, SCOPUS e Cochrane Library até 10 de Novembro de 2023, utilizando as palavras-chave “(“Ketamine”[Mesh]) AND “Depressive Disorder, Treatment-Resistant”[Mesh]”, e na qual foram englobados todos os artigos publicados desde o ano 2000.

Na figura 1 estão dispostos 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. Na tabela 1 estão sumariados todos os artigos incluídos nesta revisão sistemática.

Critérios de inclusão e exclusão

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

Critérios de exclusão: Crianças (< 18 anos); depressão bipolar, depressão unipolar com ideação suicida, 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 ketamina (exemplos: esketamina, eletroconvulsivoterapia).

RESULTADOS

Com a utilização das palavras-chave nas diferentes plataformas, foi possível identificar 700 artigos, sendo que destes foram apenas incluídos 30 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 ketamina. No total, os ensaios envolveram 1768 doentes.

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

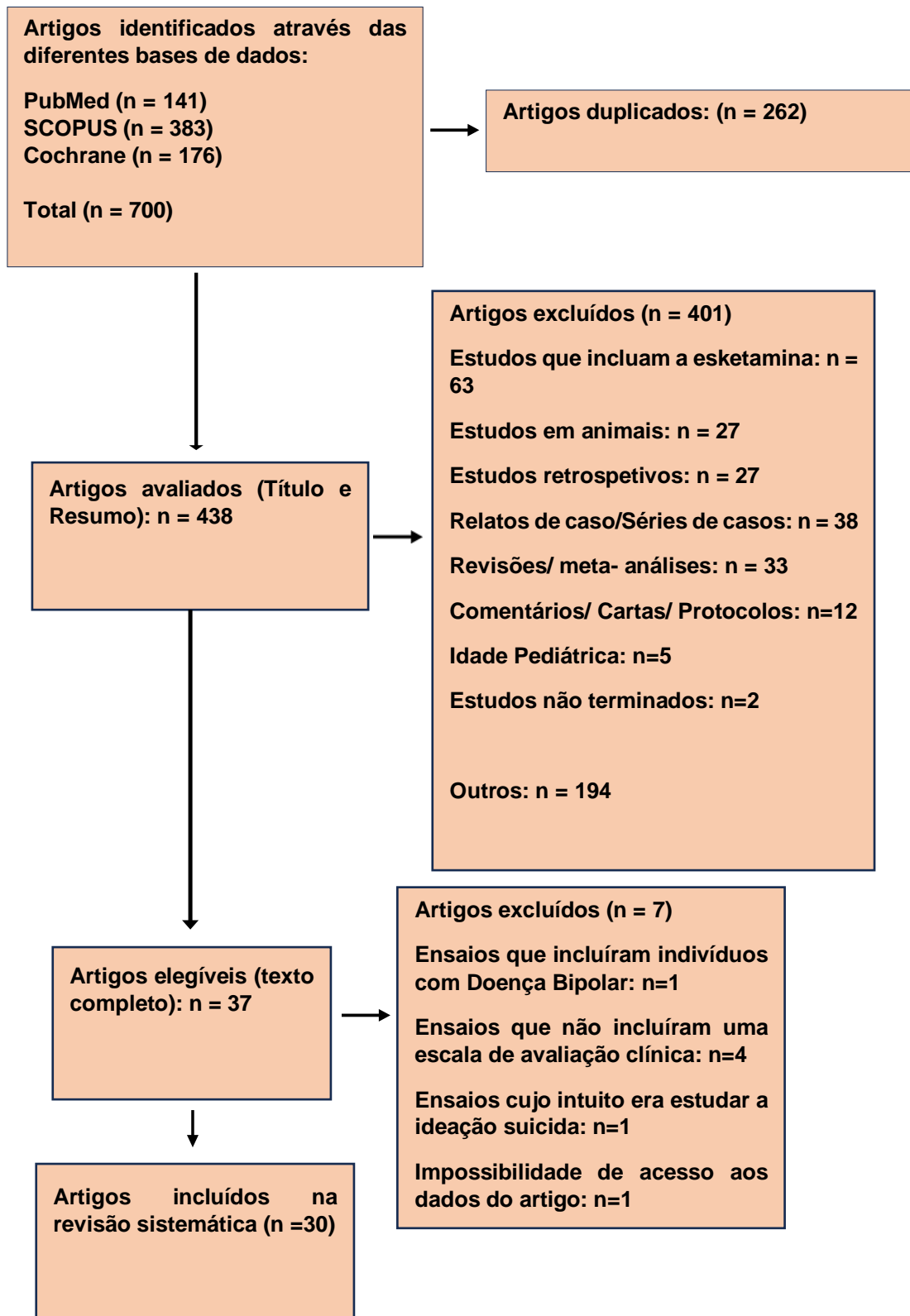


Tabela 1. Características de todos os ensaios incluídos.

Artigo (ano)	N.º de doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
PMC6803106 (2020) ²⁶	99 (18-70 anos)	40 min. (infusão única)	0,1mg/kg; 0,2mg/kg; 0,5mg/kg; 1mg/kg (ev)	<p>Avaliação da MADRS, reposta clínica e remissão:</p> <p>Remissão clínica dada como MADRS igual ou inferior a 10 ao dia 3 de <i>follow-up</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose 0,1mg ao dia 3: 3/15 (20%) • Dose 0,5mg ao dia 3: 8/21 (38%) • Dose 1mg ao dia 3: 8/20 (40%) <p>Resposta clínica dada como redução de 50% no valor inicial da MADRS ao dia 3 de <i>follow-up</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose 0,1mg ao dia 3: 6/19 (33%) • Dose 0,5mg ao dia 3: 12/21 (57%) • Dose 1mg ao dia 3: 10/20 (50%) <p>Grupo dos que atingiram a remissão ao dia 3 <i>follow-up</i> (n=19) - percentagem que ainda permanece em remissão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dia 7: 10/19 (53%) • Dia 14: 5/19 (26%) • Dia 30: 4/19 (21%) <p>Tempo de recidiva</p> <p>Grupo remissão ao dia 3 de <i>follow-up</i>: Dia 7 (26%); Dia 14 (53%); Dia 30 (74%)</p> <p>Grupo resposta ao dia 3 de <i>follow-up</i>: Dia 7 (19%); Dia 14 (48%); Dia 30 (67%)</p> <p>Tempo de recidiva ao dia 14 de <i>follow-up</i>:</p> <p>Grupo de remissão: 0,1mg- 100%; 0,5mg- 50%; 1mg- 38%</p> <p>Grupo de resposta: 0,1mg- 80%; 0,5mg- 50%; 1mg- 30%</p> <p>Nota: Os grupos de 0,2 mg e grupo placebo (midazolam a 0,045mg) foram excluídos por apresentarem resultados muito semelhantes.</p> <p>Indivíduos que atingiram a remissão ao dia 3 de <i>follow-up</i> com dose de 0,1mg foram os que tiveram o maior aumento na MADRS ao dia 30 de <i>follow-up</i>, seguidos dos que atingiram a remissão ao dia 3 com a dosagem de 0,5mg e depois os de 1mg.</p> <p>Follow-up:</p> <p>O <i>follow-up</i> foi realizado até ao dia 30</p>

Artigo (ano)	N.º de doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
PMC6867460 (2016) ²⁷	48 (21-65 anos)	40 min. (infusão única)	0,2mg/kg; 0,5mg/kg (ev)	<p>Avaliação da HDRS-17: Grupos A (0,5mg/kg) e B (0,2mg/kg) melhor resposta antidepressiva imediatamente após a administração de ketamina que o Grupo C (placebo (infusão salina normal)). Maior quantidade de resposta (diminuição de mais de 50% na HDRS-17) nos grupos A e B que no grupo de controlo C aos 40 e 80 min. pós- infusão ($p < 0,05$).</p> <p>Os resultados da média das diferenças da HDRS-17 remeteram para que o melhor <i>outcome</i> foi aos 40 min, depois da infusão da ketamina ($p < 0,05$): 0,5mg/kg > placebo; 0,2mg/kg > placebo Não houve diferença entre grupos no que diz respeito a sintomas positivos na BDRS (<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>).</p> <p>Avaliação das ROI (regions of interest) pela SUV (standardized uptake values): O SUV no CPF (córtex- pré-frontal) aumentou apenas nos grupos de infusão de ketamina (ou seja, Grupo A e B; Grupo A: <i>Cohen's d</i> = 0.316, Grupo B: 1.019) mas não no grupo do placebo (Grupo C), enquanto que o SUV na amígdala diminuiu significativamente após o tratamento em todos os três grupos.</p> <p>Nota: quanto maiores os níveis de recaptção de glucose, maior a neurotransmissão e glutamato.</p> <p>Avaliação das ROI pela SUV vs HDRS-17: Os resultados clínicos, baseados nas mudanças das pontuações HDRS-17, correlacionaram-se com as diferenças no SUV no CPF ($p = 0.002$) mas não na amígdala ($p = 0.705$). As mudanças no CPF não diferiram entre aqueles com e sem sensações de flutuação ($p = 0.835$). Além disso, as diferenças no SUV no CPF foram negativamente correlacionadas com as diferenças na amígdala.</p> <p>Efeitos adversos mais comuns: Sensação de flutuação, sintomas dissociativos, tonturas/ náusea, aperto no peito, outros (choro).</p>
PMC6360121 (2019) ²⁸	99 (18-70 anos)	40 min. (infusão única)	0,1mg/kg; 0,2mg/kg; 0,5mg/kg; 1mg/kg (ev)	<p>Correlação entre 2 Grupos (Ketamina vs. Midazolam a 0,045mg- placebo): Interação GÉNERODIAGRUPPO não foi estatisticamente significativa $p=0,80$</p> <p>Correlação entre 5 Grupos (Diferentes Doses de Ketamina): Interação GÉNERODIAGRUPPO não foi estatisticamente significativa $p=0,39$ Efeito GRUPO*GÉNERO estatisticamente significativo $p=0,02$</p> <p>Ketamina 0,5 mg/kg: Mulheres têm pontuações HAMD6 mais altas que homens às 24 horas. Ketamina 1,0 mg/kg: Mulheres têm pontuações HAMD6 mais baixas que homens às 24 horas.</p> <p>Efeitos adversos: Cefaleias e náuseas (com predomínio nas mulheres). Nota: Este estudo teve como intuito estudar a interferência do género do doente com a resposta terapêutica à ketamina.</p>

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	N.º de Doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
NCT02037503 (2015) ²⁹	41 (18-75 anos)	Administração 3x/ semana durante 21 dias	1mg/kg (oral)	<p>Varição nos scores da MADRS ao Longo do Tempo nos Grupos de Ketamina e Placebo:</p> <p>Ketamina (1mg/kg): Redução estatisticamente significativa nos scores da MADRS entre a <i>baseline</i> e todos os outros pontos temporais ($P < 0,005$), incluindo o dia 21. Redução média no score da MADRS da <i>baseline</i> até ao dia 21 foi de 12,75 pontos (de 33,4 para 20,65).</p> <p>Placebo (Midazolam a 0,045mg): Redução significativa nos scores da MADRS apenas aos 40 minutos após a administração inicial ($P < 0,05$). Redução média no score da MADRS no dia 21 de 2,49 pontos (de 29,99 para 27,5).</p> <p>Resultados Secundários no Dia 21 - Fim do Estudo: Os desfechos secundários foram avaliados considerando resposta e remissão no dia 21.</p> <p><u>Grupo Resposta:</u> Respondedores foram definidos como participantes que apresentaram uma redução de pelo menos 50% em relação aos scores basais da MADRS, no dia 21. No grupo da ketamina, houve significativamente mais respondedores - sete (31,8%) - em comparação com um no grupo do placebo (5,6%) ($P < 0,05$).</p> <p><u>Grupo Remissão:</u> Remissão foi definida como participantes que atingiram uma pontuação MADRS ≤ 10 no dia 21. 6 dos 22 participantes alcançaram remissão no grupo da ketamina (27,3%), enquanto nenhum alcançou remissão no grupo de controle ($P < 0,05$).</p> <p>Resultados Gerais: Os resultados mostraram uma proporção significativamente maior de respondedores e remissões no grupo da ketamina em comparação com o grupo do placebo. O Número Necessário para Tratar (NNT) para resposta e remissão com ketamina no dia 21 foram 3,8 e 3,7, respetivamente.</p> <p>Nota: O género foi usado como covariável na análise principal devido à disparidade entre os grupos. No entanto, o efeito do género não foi estatisticamente significativo. Estes resultados indicam que a ketamina demonstrou eficácia significativa em termos de resposta e remissão em comparação com o placebo ao dia 21.</p> <p>Efeitos Adversos: Aumento da PAS (Pressão Arterial Sistólica), euforia, tonturas e sonolência.</p>

				<p>Follow-up: Uma avaliação adicional foi realizada no dia 28 por motivos de segurança. Não houve agravamento dos sintomas depressivos, nenhum efeito de 'rebound' e, para o grupo da ketamina, no dia 28, o efeito foi mantido com os scores da MADRS ainda significativamente mais baixos do que na <i>baseline</i>.</p>
PMID: 30922101 (2019) ³⁰	41 (18- 65 anos)	1 semana com dupla ocultação 6 semanas em <i>open-label</i>	0,5mg/kg (ev)	<p>Fase 1- infusão única (dupla- ocultação): <i>Crossover</i> duplamente-cego (ketamina a 0,5mg/kg e midazolam a 0,045mg)-Intervalo médio de 10 dias entre administrações Efeito principal significativo para ketamina ($p<0,001$) e tempo ($p<0,001$). Interação significativa ketamina-tempo ($p<0,001$). No ponto primário (24 horas pós-infusão de ketamina), redução média de 10,9 pontos (SD=8,9) na MADRS, comparada com redução média de 2,8 pontos (SD=3,6) com midazolam. 27% (11/41) de resposta antidepressiva (redução de pelo menos 50% em relação aos <i>scores</i> basais da MADRS) após 24 horas, 5% (2/41) de remissão (participantes que atingiram uma pontuação MADRS ≤ 10) Respondedores: redução média de 22,3 pontos (SD=5,3); não respondedores: redução média de 6,7 pontos (SD=5,6). Nenhum participante atendeu aos critérios de resposta antidepressiva com midazolam.</p> <p>Fase 2- infusões repetidas (open label): Seis infusões (3/ semana) - Modelo de efeitos aleatórios ajustado para participante e gravidade da depressão (Dos 41 participantes, 39 completaram todas as infusões) Efeito principal significativo para o tempo ($p<0,001$). Em média, pontuação total da MADRS diminuiu 2 pontos a cada infusão. Na avaliação pós-fase 2, 59% (23/39) atenderam aos critérios de resposta antidepressiva, 23% (9/39) alcançaram remissão. Respondedores: redução média de 21,6 pontos (SD=5,8); não respondedores: redução média de 3,1 pontos (SD=5,7). 82% dos respondedores eram participantes que atenderam aos critérios após a única infusão de ketamina na fase 1. Mediana de infusões necessárias para atender aos critérios de resposta foi três. 77% dos respondedores na fase 2 receberam três ou mais infusões antes de atenderem aos critérios de resposta.</p> <p>Fase 3- manutenção (open label)- 1 infusão/ semana durante 4 semanas: 23 participantes com melhoria de pelo menos 50% nas pontuações da MADRS após fase 2 prosseguiram para a fase 3. Modelo Linear Misto - Sem efeito principal significativo do tempo na mudança da pontuação total da MADRS durante as infusões de manutenção ($p=0,49$).</p>

				<p>Follow-up: Embora não tenha havido um acompanhamento formal dos participantes do estudo após a conclusão da fase 3, 10 participantes do estudo foram posteriormente inscritos num estudo de psicoterapia liderado por um dos autores. Os participantes que se inscreveram no estudo secundário, dentro de 2 semanas após a conclusão do ensaio com ketamina, mantiveram a sua resposta antidepressiva (N=6). No entanto, os participantes que se inscreveram 3 semanas ou mais após a última infusão de ketamina tiveram recaídas e cada um apresentou sintomas depressivos graves no início do estudo de psicoterapia (N=4).</p> <p>Efeitos adversos: Aumento da TA, dormência, dissociação, tonturas e distúrbios visuais.</p>																																																																																																																																																																														
PMID: 30153598 (2018) ³¹	71 (21- 65 anos)	40 min. (infusão única)	0,2mg/kg; 0,5mg/kg (ev)	<p>Table 1 Demographic data and clinical characteristics of patients with treatment-resistant depression in three dosage groups.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>a. Ketamine (0.5 mg/kg) (n = 24)</th> <th>b. Ketamine (0.2 mg/kg) (n = 23)</th> <th>c. Placebo (n = 24)</th> <th>p-value</th> <th>Post-hoc analysis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years, SD)</td> <td>48.46 ± 11.01</td> <td>44.96 ± 12.31</td> <td>48.63 ± 8.12</td> <td>0.416</td> <td>a-b-c</td> </tr> <tr> <td>Female (n, %)</td> <td>21 (87.5)</td> <td>17 (73.9)</td> <td>15 (62.5)</td> <td>0.137</td> <td>a-b-c</td> </tr> <tr> <td>BMI (SD)</td> <td>24.21 ± 3.90</td> <td>21.63 ± 3.51</td> <td>23.62 ± 4.85</td> <td>0.091</td> <td>a-b-c</td> </tr> <tr> <td>Duration of illness (years, SD)</td> <td>13.17 ± 8.92</td> <td>9.70 ± 8.68</td> <td>10.85 ± 6.83</td> <td>0.340</td> <td>a-b-c</td> </tr> <tr> <td>MADRS score at baseline (SD)</td> <td>33.96 ± 7.35</td> <td>35.09 ± 6.66</td> <td>34.96 ± 4.86</td> <td>0.800</td> <td>a-b-c</td> </tr> <tr> <td colspan="6">MADRS changes (SD)</td> </tr> <tr> <td>40 min vs. baseline</td> <td>-10.04 ± 9.47</td> <td>-7.13 ± 7.56</td> <td>-3.37 ± 4.75</td> <td>0.017</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>80 min vs. baseline</td> <td>-11.21 ± 10.67</td> <td>-6.96 ± 6.69</td> <td>-4.58 ± 4.97</td> <td>0.016</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>120 min vs. baseline</td> <td>-12.25 ± 10.69</td> <td>-7.39 ± 7.09</td> <td>-5.83 ± 5.07</td> <td>0.019</td> <td>a > b-c</td> </tr> <tr> <td>240 min vs. baseline</td> <td>-13.54 ± 10.14</td> <td>-7.78 ± 6.84</td> <td>-5.63 ± 5.42</td> <td>0.002</td> <td>a > b-c</td> </tr> <tr> <td>Day 2 vs. baseline</td> <td>-13.67 ± 9.49</td> <td>-9.74 ± 7.63</td> <td>-6.67 ± 7.36</td> <td>0.017</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>Day 3 vs. baseline</td> <td>-11.54 ± 9.78</td> <td>-10.35 ± 8.27</td> <td>-6.04 ± 6.02</td> <td>0.056</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>Day 4 vs. baseline</td> <td>-11.63 ± 10.20</td> <td>-9.96 ± 8.90</td> <td>-6.54 ± 6.26</td> <td>0.122</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>Day 5 vs. baseline</td> <td>-11.96 ± 9.90</td> <td>-9.13 ± 9.38</td> <td>-5.21 ± 5.31</td> <td>0.026</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>Day 6 vs. baseline</td> <td>-10.58 ± 10.18</td> <td>-8.48 ± 9.15</td> <td>-5.75 ± 6.71</td> <td>0.170</td> <td>a-b-c</td> </tr> <tr> <td>Day 7 vs. baseline</td> <td>-9.54 ± 9.29</td> <td>-7.70 ± 8.27</td> <td>-4.38 ± 5.93</td> <td>0.082</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td colspan="6">MADRS changes by percent (%)</td> </tr> <tr> <td>40 min</td> <td>-29.57 (26.05)</td> <td>-24.01 (29.15)</td> <td>-10.93 (14.70)</td> <td>0.027</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>80 min</td> <td>-32.36 (29.69)</td> <td>-23.85 (27.92)</td> <td>-13.43 (15.09)</td> <td>0.038</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>120 min</td> <td>-35.59 (29.93)</td> <td>-25.20 (28.86)</td> <td>-17.71 (16.49)</td> <td>0.061</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>240 min</td> <td>-40.26 (28.10)</td> <td>-26.14 (27.37)</td> <td>-17.26 (17.90)</td> <td>0.008</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>Day 2</td> <td>-40.65 (26.81)</td> <td>-29.59 (24.24)</td> <td>-20.26 (23.46)</td> <td>0.022</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>Day 3</td> <td>-34.06 (27.34)</td> <td>-31.77 (27.98)</td> <td>-17.97 (17.71)</td> <td>0.059</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>Day 4</td> <td>-33.75 (27.84)</td> <td>-31.07 (28.94)</td> <td>-19.85 (19.13)</td> <td>0.146</td> <td>a-b-c</td> </tr> <tr> <td>Day 5</td> <td>-34.09 (25.77)</td> <td>-28.79 (30.13)</td> <td>-15.79 (16.63)</td> <td>0.037</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>Day 6</td> <td>-29.72 (26.14)</td> <td>-26.12 (28.04)</td> <td>-17.44 (21.19)</td> <td>0.230</td> <td>a-b-c</td> </tr> <tr> <td>Day 7</td> <td>-26.74 (25.68)</td> <td>-23.06 (25.55)</td> <td>-13.08 (18.19)</td> <td>0.119</td> <td>a > c, a-b, b-c</td> </tr> <tr> <td>Response rate (%)</td> <td>11 (45.8)</td> <td>9 (31.9)</td> <td>3 (12.5)</td> <td>0.030</td> <td>a > b > c</td> </tr> </tbody> </table> <p>SD: standard deviation; BMI: body mass index; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.</p> <p>Níveis dos marcadores pro- inflamatórios ao longo do tempo: PCR- Proteína C-Reativa (<i>log- transformada</i>): Não houve alterações significativas entre a <i>baseline</i> e após a infusão de ketamina (p = 0,472)</p>		a. Ketamine (0.5 mg/kg) (n = 24)	b. Ketamine (0.2 mg/kg) (n = 23)	c. Placebo (n = 24)	p-value	Post-hoc analysis	Age (years, SD)	48.46 ± 11.01	44.96 ± 12.31	48.63 ± 8.12	0.416	a-b-c	Female (n, %)	21 (87.5)	17 (73.9)	15 (62.5)	0.137	a-b-c	BMI (SD)	24.21 ± 3.90	21.63 ± 3.51	23.62 ± 4.85	0.091	a-b-c	Duration of illness (years, SD)	13.17 ± 8.92	9.70 ± 8.68	10.85 ± 6.83	0.340	a-b-c	MADRS score at baseline (SD)	33.96 ± 7.35	35.09 ± 6.66	34.96 ± 4.86	0.800	a-b-c	MADRS changes (SD)						40 min vs. baseline	-10.04 ± 9.47	-7.13 ± 7.56	-3.37 ± 4.75	0.017	a > c, a-b, b-c	80 min vs. baseline	-11.21 ± 10.67	-6.96 ± 6.69	-4.58 ± 4.97	0.016	a > c, a-b, b-c	120 min vs. baseline	-12.25 ± 10.69	-7.39 ± 7.09	-5.83 ± 5.07	0.019	a > b-c	240 min vs. baseline	-13.54 ± 10.14	-7.78 ± 6.84	-5.63 ± 5.42	0.002	a > b-c	Day 2 vs. baseline	-13.67 ± 9.49	-9.74 ± 7.63	-6.67 ± 7.36	0.017	a > c, a-b, b-c	Day 3 vs. baseline	-11.54 ± 9.78	-10.35 ± 8.27	-6.04 ± 6.02	0.056	a > c, a-b, b-c	Day 4 vs. baseline	-11.63 ± 10.20	-9.96 ± 8.90	-6.54 ± 6.26	0.122	a > c, a-b, b-c	Day 5 vs. baseline	-11.96 ± 9.90	-9.13 ± 9.38	-5.21 ± 5.31	0.026	a > c, a-b, b-c	Day 6 vs. baseline	-10.58 ± 10.18	-8.48 ± 9.15	-5.75 ± 6.71	0.170	a-b-c	Day 7 vs. baseline	-9.54 ± 9.29	-7.70 ± 8.27	-4.38 ± 5.93	0.082	a > c, a-b, b-c	MADRS changes by percent (%)						40 min	-29.57 (26.05)	-24.01 (29.15)	-10.93 (14.70)	0.027	a > c, a-b, b-c	80 min	-32.36 (29.69)	-23.85 (27.92)	-13.43 (15.09)	0.038	a > c, a-b, b-c	120 min	-35.59 (29.93)	-25.20 (28.86)	-17.71 (16.49)	0.061	a > c, a-b, b-c	240 min	-40.26 (28.10)	-26.14 (27.37)	-17.26 (17.90)	0.008	a > c, a-b, b-c	Day 2	-40.65 (26.81)	-29.59 (24.24)	-20.26 (23.46)	0.022	a > c, a-b, b-c	Day 3	-34.06 (27.34)	-31.77 (27.98)	-17.97 (17.71)	0.059	a > c, a-b, b-c	Day 4	-33.75 (27.84)	-31.07 (28.94)	-19.85 (19.13)	0.146	a-b-c	Day 5	-34.09 (25.77)	-28.79 (30.13)	-15.79 (16.63)	0.037	a > c, a-b, b-c	Day 6	-29.72 (26.14)	-26.12 (28.04)	-17.44 (21.19)	0.230	a-b-c	Day 7	-26.74 (25.68)	-23.06 (25.55)	-13.08 (18.19)	0.119	a > c, a-b, b-c	Response rate (%)	11 (45.8)	9 (31.9)	3 (12.5)	0.030	a > b > c
	a. Ketamine (0.5 mg/kg) (n = 24)	b. Ketamine (0.2 mg/kg) (n = 23)	c. Placebo (n = 24)	p-value	Post-hoc analysis																																																																																																																																																																													
Age (years, SD)	48.46 ± 11.01	44.96 ± 12.31	48.63 ± 8.12	0.416	a-b-c																																																																																																																																																																													
Female (n, %)	21 (87.5)	17 (73.9)	15 (62.5)	0.137	a-b-c																																																																																																																																																																													
BMI (SD)	24.21 ± 3.90	21.63 ± 3.51	23.62 ± 4.85	0.091	a-b-c																																																																																																																																																																													
Duration of illness (years, SD)	13.17 ± 8.92	9.70 ± 8.68	10.85 ± 6.83	0.340	a-b-c																																																																																																																																																																													
MADRS score at baseline (SD)	33.96 ± 7.35	35.09 ± 6.66	34.96 ± 4.86	0.800	a-b-c																																																																																																																																																																													
MADRS changes (SD)																																																																																																																																																																																		
40 min vs. baseline	-10.04 ± 9.47	-7.13 ± 7.56	-3.37 ± 4.75	0.017	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
80 min vs. baseline	-11.21 ± 10.67	-6.96 ± 6.69	-4.58 ± 4.97	0.016	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
120 min vs. baseline	-12.25 ± 10.69	-7.39 ± 7.09	-5.83 ± 5.07	0.019	a > b-c																																																																																																																																																																													
240 min vs. baseline	-13.54 ± 10.14	-7.78 ± 6.84	-5.63 ± 5.42	0.002	a > b-c																																																																																																																																																																													
Day 2 vs. baseline	-13.67 ± 9.49	-9.74 ± 7.63	-6.67 ± 7.36	0.017	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
Day 3 vs. baseline	-11.54 ± 9.78	-10.35 ± 8.27	-6.04 ± 6.02	0.056	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
Day 4 vs. baseline	-11.63 ± 10.20	-9.96 ± 8.90	-6.54 ± 6.26	0.122	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
Day 5 vs. baseline	-11.96 ± 9.90	-9.13 ± 9.38	-5.21 ± 5.31	0.026	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
Day 6 vs. baseline	-10.58 ± 10.18	-8.48 ± 9.15	-5.75 ± 6.71	0.170	a-b-c																																																																																																																																																																													
Day 7 vs. baseline	-9.54 ± 9.29	-7.70 ± 8.27	-4.38 ± 5.93	0.082	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
MADRS changes by percent (%)																																																																																																																																																																																		
40 min	-29.57 (26.05)	-24.01 (29.15)	-10.93 (14.70)	0.027	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
80 min	-32.36 (29.69)	-23.85 (27.92)	-13.43 (15.09)	0.038	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
120 min	-35.59 (29.93)	-25.20 (28.86)	-17.71 (16.49)	0.061	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
240 min	-40.26 (28.10)	-26.14 (27.37)	-17.26 (17.90)	0.008	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
Day 2	-40.65 (26.81)	-29.59 (24.24)	-20.26 (23.46)	0.022	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
Day 3	-34.06 (27.34)	-31.77 (27.98)	-17.97 (17.71)	0.059	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
Day 4	-33.75 (27.84)	-31.07 (28.94)	-19.85 (19.13)	0.146	a-b-c																																																																																																																																																																													
Day 5	-34.09 (25.77)	-28.79 (30.13)	-15.79 (16.63)	0.037	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
Day 6	-29.72 (26.14)	-26.12 (28.04)	-17.44 (21.19)	0.230	a-b-c																																																																																																																																																																													
Day 7	-26.74 (25.68)	-23.06 (25.55)	-13.08 (18.19)	0.119	a > c, a-b, b-c																																																																																																																																																																													
Response rate (%)	11 (45.8)	9 (31.9)	3 (12.5)	0.030	a > b > c																																																																																																																																																																													

				<p>IL-6 – Interleucina- 6 (<i>log- transformed</i>): Houve alterações significativas entre a <i>baseline</i> e após infusão de ketamina ($p = 0,002$)</p> <p>TNF-α- Fator de Necrose Tumoral-α (<i>log- transformed</i>): Houve alterações significativas entre a <i>baseline</i> e após infusão de ketamina ($p = 0,001$);</p> <p>Os valores de IL-6 foram menores aos 40 min. em comparação com os dias 3 e 7 pós-infusão, e os valores de TNF-α foram menores aos 240 min. do que nos dias 3 e 7 pós-infusão nos três grupos. Especificamente, o nível de TNF-α foi significativamente menor aos 40 e 240 min. após a infusão, em comparação com a <i>baseline</i>, para o grupo de 0,5 mg/kg.</p> <p>Níveis dos marcadores pro- inflamatórios ao longo do tempo vs valores da MADRS:</p> <p>As mudanças nos níveis de TNF-α entre 40 min e a <i>baseline</i>, foram positivamente correlacionadas com as mudanças nos <i>scores</i> da MADRS ao longo do tempo; no entanto, a relação significativa entre a mudança no TNF-α e as mudanças nos <i>scores</i> da MADRS foi observada apenas para os dias 4 e 5 (com um $p < 0,05$), mas não para os restantes dias ($p > 0,05$). Além disso, um nível mais elevado de IL-6 na <i>baseline</i> foi significativamente associado a uma probabilidade de resposta aumentada ao tratamento no grupo de infusão de 0,5 mg/kg.</p>
PMC3992942 (2014) ³²	22 (21- 80 anos)	40 min. (infusão única)	0,5 mg/ kg (ev)	<p>Avaliação MADRS:</p> <p>7/15 (46%) dos doentes que receberam 0,5 mg/kg de ketamina atenderam aos critérios de resposta (participantes que apresentaram uma redução de pelo menos 50% em relação aos <i>scores</i> basais da MADRS) ao dia 7.</p> <p>Foi realizada uma ANOVA (<i>Analysis of Variance</i>) de duas vias comparando os <i>scores</i> da MADRS ao longo do tempo em respondedores e não respondedores à ketamina que revelou efeitos principais significativos de grupo ($p < 0.001$) e tempo ($p < 0.001$) e uma interação grupo-por-tempo ($p = 0.003$). Múltiplas comparações mostraram diferenças significativas nos <i>scores</i> da MADRS em todos os pontos temporais entre grupo placebo e grupo de infusão de 0,5mg/kg, exceto na <i>baseline</i> ($p < 0.05$).</p> <p>Níveis de BDNF:</p> <p><i>Baseline</i>- respondedores à ketamina: 2,5; não respondedores à ketamina:2</p> <p>240 min. após infusão- respondedores à ketamina: 3,5; não respondedores à ketamina: 2,25- estatisticamente significativo ($p = 0,003$).</p> <p>Os níveis de BDNF não diferiram significativamente entre respondedores e não respondedores ao midazolam ($p = 0.50$).</p>
PMID: 28922734 (2018) ³³	24 (21- 65 anos)	40 min. (infusão única)	0,2 mg/kg; 0,5mg/kg (ev)	<p>1. Redução Significativa nas Pontuações Totais de Depressão na escala HDRS-17:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 0,5 mg/kg de Ketamina - Em 240 minutos: -42,7% \pm 13,4% - 1 dia depois: -50,0% \pm 16,5% - Comparado com os grupos 0,2 mg/kg de Ketamina e Placebo (solução salina normal)

				<ul style="list-style-type: none"> - Efeitos estatisticamente significativos ($F(df) = 11,41(2,21)$, $P < 0,001$ e $F(df) = 10,56(2,21)$, $P = 0,001$, respetivamente). 2. Resposta Significativa ao Tratamento: <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 0,5 mg/kg de ketamina - Em 240 minutos: 37,5% - 1 dia depois: 50,0% - Comparado com os grupos 0,2 mg/kg de Ketamina e Placebo - Efeitos estatisticamente significativos ($\chi^2(df) = 6,86(2)$, $P = 0,032$ e $\chi^2(df) = 6,57(2)$, $P = 0,037$, respetivamente). 3. Análise Voxel-Wise do Cérebro: <ul style="list-style-type: none"> - Não houve efeito principal significativo do grupo. - A análise <i>post-hoc</i> revelou que doentes com DRT que receberam 0,5 mg/kg de ketamina mostraram aumento significativo no SUV (<i>Standardized uptake values</i>) de glucose na SMA (área motora suplementar) e dACC (cíngulo dorsal anterior) em comparação com o grupo 0,2 mg/kg de ketamina. - Aumento do SUV no dACC correlacionou-se negativamente com os sintomas depressivos 1 dia após a infusão de ketamina ($P = 0,034$). 4. Análise de ANOVA: <ul style="list-style-type: none"> - Não revelou efeito principal significativo do tempo ou interação significativa entre grupo e tempo.
PMID: 32871534 (2020) ³⁴	54 (18- 75 anos)	12 dias	0,5 mg/ kg (ev)	<p>Comparação entre uma Única Infusão de ketamina a 0,5mg/kg (e 5 infusões de Midazolam como placebo) ao longo de 12 dias vs Seis Infusões de Ketamina a 0,5mg/kg ao longo de 12 dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nenhuma diferença significativa nas diferenças médias na pontuação MADRS ao fim de 24h após o tratamento (depois das 6 infusões): - Grupo Única Infusão: 21,0 (IC 95%: 17,2 a 24,8). - Grupo Seis Infusões: 17,2 (IC 95%: 13,2 a 21,2). - Estatisticamente não significativo ($F_{1,52} = 2,41$, $P = 0,13$, $\eta^2 = 0,044$). <p>Diferenças ao longo do tempo considerando todas as infusões:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mudanças significativas na pontuação MADRS ao longo do tempo entre os grupos ($F_{11,541.11} = 2,63$, $P = 0,003$). - Participantes que receberam ketamina, comparadamente com o midazolam, mostraram: <ul style="list-style-type: none"> - Redução significativa de 8,07 (IC 95%, 1,67 a 14,46) antes da infusão 5 ($F_{1,95.7} = 6,28$, $P = 0,014$). - Redução significativa de 8,29 (IC 95%, 1,87 a 14,70) 24 horas após a infusão 5 ($F_{1,96.7} = 6,58$, $P = 0,012$).

				- Redução significativa de 6,40 (IC 95%, 0,01 a 12,79) antes da infusão 6 (F1,95.7 = 3,94, P = 0,050).
--	--	--	--	--

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	N.º de Doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
NCT02556606 (2023) ³⁵	33 (55-72 anos)	40 min. (infusão única)	0,1mg/kg; 0,25mg/kg; 0,5mg/kg (ev)	<p>Avaliação na MADRS: <u>Efeitos a curto- prazo:</u> Avaliação do efeito da variável ketamina (n=18) vs placebo (midazolam) (n=11): p= 0,239 Avaliação da interação ketamina-tempo: 30 min.: p<0,01 60min.: p=0,979 120 min.: p=0,275 240 min.: p=0,113 <u>Efeitos a médio- prazo:</u> Avaliação da variável ketamina vs placebo: p= 0,068 Avaliação da interação ketamina-tempo: 24h: p=0,011 7 dias: p= 0,063</p>
PMID: 34592639 (2021) ³⁶	71 (21- 64 anos)	40 min. (infusão única)	0,2mg/kg; 0,5mg/kg (ev)	<p>Escala de BDI-II (Escala da Depressão de Beck): Grupo de 0,5 mg/kg de ketamina apresentou as pontuações mais baixas no BDI-II a partir de 240 minutos pós-infusão (p = 0,011) até o Dia 14 (p = 0,024) em comparação com os grupos de 0,2 mg/kg de ketamina e placebo com infusão salina. O grupo de 0,5 mg/kg de ketamina exibiu a maior taxa de resposta (redução de pelo menos 50% dos valores na Escala de BDI-II face à <i>baseline</i>) ao tratamento (aproximadamente 40%) durante o período do estudo, em comparação com os outros dois grupos de tratamento. Escala de BDI-II vs HDRS: Correlações entre as pontuações do BDI-II e HDRS, ajustadas para idade e sexo, variaram de 0,73 a 240 minutos pós-infusão (p < 0,001) a 0,59 no dia 14 pós-infusão (p < 0,001), indicando alta correlação.</p>

				<p>Modelos GEE (<i>generalized estimating equation</i>): Infusão de 0,5 mg/kg de ketamina foi mais eficaz na redução dos sintomas depressivos durante o período de <i>follow-up</i> (14 dias) em comparação com a infusão de 0,2 mg/kg de ketamina e a infusão de placebo em doentes com DRT ($p = 0,017$). Evidência de maior eficácia foi observada especialmente em doentes com pontuações elevadas (≥ 29) no BDI-II no início do estudo ($p = 0,006$). Não houve diferença significativa ($p = 0,773$) na trajetória dos sintomas depressivos entre os três grupos de tratamento entre aqueles com pontuações < 29 no <i>score</i> total do BDI-II no início do estudo. Grupo de infusão de ketamina de 0,5 mg/kg apresentou pontuações mais baixas nas trajetórias dos sintomas cognitivos ($p = 0,005$) e afetivos ($p = 0,014$) em comparação com os grupos de infusão de 0,2 mg/kg de ketamina e placebo. A trajetória dos sintomas depressivos somáticos não atingiu significância estatística ($p = 0,085$) entre os três grupos de tratamento.</p> <p>Análise <i>Post-hoc</i>: A análise <i>post-hoc</i> indicou que o grupo de infusão de ketamina de 0,5 mg/kg apresentou sintomas depressivos somáticos mais baixos durante o período de acompanhamento em comparação com o grupo de controlo com placebo ($p = 0,026$)</p> <p>Resumo da Análise Estratificada por Polimorfismo BDNF Val 66Met: Ao estratificar os resultados pelo polimorfismo BDNF Val 66Met, observaram-se efeitos clínicos antidepressivos rápidos e sustentados, medidos pelos <i>scores</i> totais do BDI-II, apenas entre doentes com DRT que possuíam o alelo Val ($p = 0,011$). Não foram observados efeitos significativos entre os doentes com o alelo Met/Met ($p = 0,759$).</p>
PMC8462973 (2020) ³⁷	58 (18-65 anos)	40 min. (<i>crossover</i> aleatorizado entre infusão de ketamina ou placebo em doentes com DRT e voluntários saudáveis)	0,5mg/kg (ev)	<p>O estudo investigou a relação entre os aumentos na conectividade funcional entre o córtex pré-frontal e o corpo estriado, observados após a administração de ketamina em comparação com o placebo, e as melhorias nos sintomas de anedonia em indivíduos com depressão resistente ao tratamento (DRT) aos dias 2 e 10 pós- infusão.</p> <p>Dia 2 pós-infusão de ketamina a 0,5mg/kg: Os resultados indicam que não foram encontradas correlações significativas entre a mudança na pontuação do MADRS (ΔMADRS) e a mudança na conectividade funcional (ΔFC) no segundo dia em participantes com DRT ($p > 0,38$). No entanto, foi observada uma correlação significativa entre a melhoria (ou seja, redução) na pontuação do SHAPS (<i>Snaith-Hamilton Pleasure Scale</i>) após a administração de ketamina e o aumento na conectividade funcional entre o córtex pré-frontal ventrolateral direito (DC-right vIPFC) no segundo dia ($p = 0,04$). Não foram encontradas correlações significativas entre outras mudanças no SHAPS e alterações</p>

				<p>da conectividade funcional entre o corpo estriado e o córtex pré-frontal (ΔFC) no segundo dia (todos os valores $p > 0,62$).</p> <p>Dia 10 pós-infusão de ketamina a 0,5mg/kg: No que diz respeito aos sintomas no décimo dia, não foram observadas correlações significativas entre as diferenças na pontuação do MADRS ($\Delta MADRS$) e diferença na conectividade funcional (ΔFC) ao décimo dia em participantes com DRT ($p > 0,18$). No entanto, foi observado que a melhoria nas pontuações do SHAPS no décimo dia estava associada ao aumento na conectividade entre o córtex dorsal (DC) e a ínsula anterior pós-genua (pgACC) ($p = 0,02$). Além disso, houve uma tendência semelhante para o padrão de conectividade entre o DC e o córtex pré-frontal ventrolateral direito (DC-right vIPFC) ($p = 0,06$) e entre o DC e o córtex orbitofrontal medial direito (VRP-right OFC) ($p = 0,07$). Não foram observadas outras correlações significativas entre as mudanças na conectividade funcional fronto-striatal (ΔFC) e as mudanças nos sintomas de anedonia ao décimo dia ($p > 0,12$).</p>
PMC6111001 (2018) ³⁸	60 (18- 65 anos)	40 min. (crossover aleatorizado entre infusão de ketamina ou placebo em doentes com DRT e voluntários saudáveis)	0,5mg/kg (ev)	<p>Avaliação na MADRS: <u>Indivíduos com DRT (n=35)</u> Medida de <i>outcome</i>: Ketamina $p < 0,001$ Tempo $p < 0,001$ (<i>time-points</i>: -60min., 40 min, 80 min., 120 min., Dia 1, Dia 2, Dia 3) Interação Ketamina vs Tempo $p = 0,24$</p> <p><u>Indivíduos Saudáveis (n=25)</u> Medida de <i>outcome</i>: Ketamina $p < 0,001$ Tempo $p < 0,001$ (<i>time-points</i>: -60min., 40 min, 80 min., 120 min., Dia 1, Dia 2, Dia 3) Interação Ketamina vs Tempo $p < 0,001$</p> <p>Resposta ao Tratamento: Taxas de resposta mais altas para a ketamina foram observadas no Dia 1, atingindo 35%.</p> <p><u>Resposta à infusão de Ketamina:</u> Durante a fase do ensaio com ketamina, 65% dos doentes experimentaram uma resposta completa em pelo menos um <i>time-point</i>.</p> <p><u>Resposta à infusão de Placebo:</u> Apenas um paciente respondeu à infusão de placebo ao Dia 3.</p> <p>Nota: Resposta ao tratamento definido como uma redução de pelo menos 50% na pontuação MADRS em relação ao <i>baseline</i>.</p> <p>Efeitos adversos: Vinte e dois doentes com DRT que receberam ketamina apresentaram pressão arterial sistólica igual ou superior a 140, pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 ou pulso igual ou</p>

				superior a 100 durante ou imediatamente após a infusão, em comparação com oito doentes que receberam placebo. Nenhum evento adverso grave ocorreu durante a fase de tratamento do estudo.
--	--	--	--	---

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	N.º de Doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
PMC7781110 (2022) ³⁹	55 (18-65 anos)	40 min. (crossover aleatorizado entre infusão de ketamina ou placebo, em dois <i>time points</i> - Dia 1 e Dia 14 em indivíduos com DRT e indivíduos saudáveis)	0,5mg/kg	<p>Média da Avaliação na MADRS:</p> <p><u>Medição na <i>baseline</i> (60 min. pré- infusão):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Voluntários saudáveis(n=24): 1,3 [0-4]; - Participantes com DRT(n=31): 33,29 [24-41] <p><u>Medição pós- 24h da infusão de ketamina a 0,5mg/kg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Voluntários saudáveis(n=24): 2,57 [0-16]; - Participantes com DRT(n=31): 23,9 [2-43] <p><u>Medição pós- 24h da infusão de placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Voluntários saudáveis(n=24): 0,74 [0-4]; - Participantes com DRT(n=31): 31,1 [14-40]
PMC4185009 (2014) ⁴⁰	20 (21-65 anos)	7 dias (ensaio aleatorizado com dupla-ocultação com placebo)	50mg (IN)	<p>1. Melhoria Significativa nos Sintomas Depressivos após 24 Horas de Tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Os sintomas depressivos 24 horas após o tratamento sofreram uma melhoria no grupo da ketamina em comparação com o placebo (p<0,001). - A diferença média estimada na pontuação da MADRS entre a ketamina e o placebo foi de 7,6 ± 3,7 (IC 95%: 3,9 – 11,3). <p>2. Resposta ao Tratamento em 24 Horas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O tratamento com ketamina foi associado a uma maior probabilidade de resposta em 24 horas em comparação com o placebo (p=0,033). - Oito dos 18 participantes (44%) atenderam aos critérios de resposta 24 horas após a administração de ketamina, em comparação com 1 dos 18 (6%) no grupo do placebo (número necessário para tratar = 2,6). <p>Nota: Resposta dada como uma diminuição de mais de 50% no valor da MADRS face à <i>baseline</i> (pré- infusão)</p>

				<p>3. Melhoria Sustentada ao Longo de Sete Dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Com base na <i>repeated measures mixed linear models analysis</i>, a ketamina apresentou uma melhoria significativamente maior em comparação com o placebo ao longo do período de acompanhamento de sete dias ($p < 0,001$). - Foi observado um efeito significativo ao longo do tempo ($p < 0,001$). <p>4. Diferença Significativa em vários Time- points:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Além do resultado principal em 24 horas, a ketamina diferiu significativamente do placebo em 40 minutos ($p < 0,001$), 240 minutos ($p = 0,026$) e 48 horas ($p = 0,048$). <p>Efeitos Adversos:</p> <p>Os efeitos adversos mais comuns no grupo que recebeu ketamina até 4 horas pós- infusão foram sintomas dissociativos (sensação de estranheza ou irrealidade), perda de memória e fadiga. A maioria dos sintomas foi resolvida dentro de 4 horas após a administração.</p>
PMID: 33471146 (2021) ⁴¹	71 (21-64 anos)	40 min. (infusão única)	0,2mg/kg; 0,5mg/kg (ev)	<p>Participantes e Randomização:</p> <p>No total, 71 doentes com DRT foram incluídos no estudo, divididos em três grupos de tratamento.</p> <p>Os doentes foram subdivididos com base na gravidade dos sintomas de interesse-atividade: 20 com sintomas leves, 26 com sintomas moderados e 25 com sintomas graves.</p> <p>Nota: O domínio de sintomas de interesse-atividade foi definido como a soma de três itens na escala MADRS (concentração, lassitude e incapacidade de sentir), três itens na escala HDRS (atividade, energia/fadiga e interesse sexual), e seis itens na escala BDI-II (prazer, interesse em pessoas, tomada de decisões, trabalho, cansaço e interesse sexual).</p> <p>Pontuações Basais e Trajetória dos Sintomas Depressivos:</p> <p>Na avaliação inicial, o grupo com sintomas leves apresentou as pontuações mais baixas no HDRS e MADRS, enquanto o grupo com sintomas graves apresentou as pontuações mais altas, e o grupo com sintomas moderados ficou entre eles ($p < 0,001$).</p> <p>Ao longo de todo o período de acompanhamento, as trajetórias das pontuações dos sintomas depressivos (HDRS e MADRS) foram mais baixas no grupo com sintomas leves e mais altas no grupo com sintomas graves.</p> <p>Resposta ao Tratamento:</p> <p>A análise GLM (<i>generalized linear model</i>) revelou que o grupo com sintomas leves demonstrou uma resposta ao tratamento superior com base no HDRS (10/20) - 50% ($p = 0,034$) em comparação com o grupo com sintomas graves (5/25)-20%. Quanto ao grupo intermédio apresentou uma taxa de resposta de 30,8% (8/26).</p> <p>Quanto às pontuações da MADRS, o grupo com sintomas leves apresentou uma taxa de resposta de 20% (4/20), o grupo de sintomas intermédios uma taxa de resposta de 34,6% (9/26) e o grupo de sintomas graves uma taxa de resposta de 16% (4/25).</p>

				<p>Nota: O status de resposta foi identificado pela redução de $\geq 50\%$ nas avaliações de humor em duas medidas diárias consecutivas nas escalas HDRS ou MADRS durante o período de 24 a 96 horas (dias 2 a 5) após a infusão.</p> <p>Modelos GEE (<i>generalized estimating equation</i>): Os modelos GEE revelaram que o domínio de sintomas de interesse-atividade (leve, intermédio e grave), considerado como uma variável contínua ($p = 0.016$), estava relacionado à trajetória dos sintomas depressivos conforme medido pela HDRS.</p> <p>Interação entre Tratamento e Grupos de Domínio de Sintomas de Interesse-Atividade: A interação entre o tratamento e os grupos de domínio de sintomas de interesse-atividade (leve, intermédio e grave) foi observada tanto nas trajetórias da HDRS ($p = 0.017$) quanto da MADRS ($p = 0.026$).</p> <p>Efeito Antidepressivo Estratificado por Nível de Sintomas de Interesse-Atividade: Estratificando pelos níveis de sintomas de interesse-atividade, no grupo com sintomas leves, a infusão de 0,2 mg/kg de ketamina demonstrou o maior efeito antidepressivo, medido pela HDRS ($p = 0.001$), em comparação com 0,5 mg/kg de ketamina e infusões de placebo. No grupo com sintomas graves de interesse-atividade, a infusão de 0,5 mg/kg de ketamina demonstrou o melhor efeito antidepressivo, medido pela HDRS ($p = 0.015$) e MADRS ($p = 0.006$), em comparação com 0,2 mg/kg de ketamina e infusões de placebo.</p>
PMC8938498 (2022) ⁴²	33 (55- 72 anos)	40 min. (infusão única)	0,25 mg/kg; 0,5mg/kg (ev)	<p>Respostas ao Tratamento (Dia 7):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16 dos 33 participantes alcançaram uma resposta ao tratamento no sétimo dia. - Distribuição por grupo: <ul style="list-style-type: none"> - Infusão de ketamina a 0.5 mg/kg (n=11): 8 indivíduos atingiram resposta ao tratamento. - Infusão de ketamina a 0.25 mg/kg (n=5): 2 indivíduos atingiram resposta ao tratamento. - Infusão de Midazolam a 0,03mg (n=13): 6 indivíduos atingiram resposta ao tratamento. <p>Remissão ao Dia 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Todos os indivíduos que atingiram resposta ao tratamento, exceto 1 no grupo infusão de midazolam, alcançaram a remissão ao sétimo dia. <p>Probabilidade de Resposta ao Tratamento (Ketamina a 0.5 mg/kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ketamina a 0.5 mg/kg mostrou uma probabilidade absoluta de 0.70 de alcançar resposta ao tratamento no sétimo dia. - A probabilidade de resposta ao tratamento no sétimo dia foi maior para Ketamina a 0.5 mg/kg do que para o grupo de infusão com midazolam ([KET 0.5 > MID] = 0.89). <p>Outros Grupos de Tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ketamina a 0.25 mg/kg mostrou evidência mínima de diferença em relação ao grupo de infusão com midazolam.

				<p>- Ketamina a 0.1 mg/kg teve uma probabilidade elevada de ter uma menor probabilidade de resposta ao tratamento no sétimo dia do que o grupo de infusão com midazolam.</p> <p>Durabilidade da Resposta ao Tratamento:</p> <p>Grupo Ketamina 0.5 mg/kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta ao tratamento superior. - Dos 8 doentes com resposta ao Dia 7: 7 mantiveram a resposta até ao dia 28. <p>Grupo Ketamina a 0.25 mg/kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apenas 1 dos 2 doentes com resposta no sétimo dia manteve a resposta até o dia 28. <p>Grupo Midazolam a 0,03mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dos 6 doentes com resposta no Dia 7: 2 mantiveram a resposta até o dia 28. <p>Probabilidade de Resposta ao Dia 28:</p> <p>Grupo Ketamina 0.5 mg/kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indivíduos que responderam ao tratamento no dia 7 tiveram alta probabilidade absoluta de responderem ao dia 28 (0.82, intervalo de confiança 95% = 0.52–0.97). <p>Grupo Ketamina a 0.25 mg/kg e Grupo Midazolam:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indivíduos que responderam ao tratamento no dia 7 tiveram probabilidade moderada (0.50, intervalo de confiança 95% = 0.09–0.90) e baixa (0.37, intervalo de confiança 95% = 0.10–0.71) de responderem no dia 28, respetivamente. <p>Nota:</p> <p>Resposta ao tratamento definido como uma redução de pelo menos 50% na pontuação MADRS em relação ao <i>baseline</i> (pré- infusão).</p> <p>Remissão dada como MADRS ≤ 9.</p> <p>Efeitos adversos:</p> <p>Diarreia, aumento da sudação, cefaleias, tonturas, visão turva, insónia, ansiedade, falta de concentração, diminuição da energia.</p>
--	--	--	--	---

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	N.º de Doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
PMID: 33176071 (2020) ⁴³	71 (20-65 anos)	40 min (infusão única)	0,2mg/kg; 0,5mg/kg (ev)	<p>Definição de Felicidade durante a Infusão: A Escala Analógica Visual de Felicidade (VASH) foi utilizada para a avaliação da felicidade. No estudo era pedido aos participantes que avaliassem subjetivamente o sentimento de felicidade naquele exato momento de 0 (nada) a 10 (muito). As medições VASH foram realizadas antes da infusão, aos 20 minutos durante a infusão e aos 40 minutos pós- infusão. Os participantes cujas pontuações VASH durante a infusão (aos 20 minutos) ou 40 minutos (pós- infusão) foram superiores à <i>baseline</i> (antes da infusão) foram definidos como pertencentes ao grupo de “felicidade durante a infusão”. Aqueles que não se enquadraram nesse critério foram definidos como pertencentes ao grupo de “não felicidade durante a infusão”. Além disso, para avaliar se a felicidade durante a infusão estava relacionada com sintomas psicomiméticos secundários à ketamina, a subescala de sintomas positivos (suspeita, desorganização conceitual, comportamento alucinatório, conteúdo de pensamento incomum, grandiosidade e desorientação) da <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> (BPRS-P) foi utilizada para medir os potenciais efeitos psicomiméticos da ketamina aos 40 minutos após a infusão. Adicionalmente, para esclarecer se a felicidade relacionada à infusão de ketamina poderia persistir após a infusão e garantir que a felicidade não fosse apenas um subproduto dos efeitos colaterais da mesma, as medições VASH de felicidade subjetiva foram avaliadas aos 80 minutos, ao dia 3, dia 7 e dia 14 após a infusão.</p> <p>Resultados sobre Felicidade durante a Infusão: No total, 44 (62%) doentes com DRT relataram sentimentos de felicidade durante a infusão. Em comparação com o grupo “não felicidade durante a infusão”, o grupo “felicidade durante a infusão” apresentou pontuações semelhantes no HDRS ($23,25 \pm 4,52$ vs. $22,93 \pm 4,65$, $P = 0,773$) e pontuações mais baixas no VASH na linha de base ($2,82 \pm 1,91$ vs. $4,26 \pm 3,26$, $P = 0,021$).</p> <p>Resultados da Análise dos Modelos GEE (<i>Generalized estimating equation</i>): <u>Tipos de Resposta à Infusão:</u> - A análise dos modelos GEE para os dois fatores (ketamina vs placebo) e três fatores (ketamina 0,5 mg/kg vs 0,2 mg/kg vs placebo) mostrou que o tipo de resposta à infusão (felicidade vs não felicidade) foi um preditor significativo da trajetória dos sintomas depressivos após a infusão ($P = 0,008$ para o modelo de 2 fatores; $P = 0,002$ para o modelo de 3 fatores). <u>Tamanho do Efeito:</u> - O tamanho do efeito para o tipo de resposta à infusão (felicidade vs não felicidade) na resposta ao tratamento foi moderado, com um valor de $P=0,49$.</p>

				<p>Efeito Estratificado por Grupo de Tratamento:</p> <p>- Quando estratificado por grupo de tratamento, a sensação de felicidade durante a infusão de ketamina (0,5 mg/kg, P = 0,001; 0,2 mg/kg, P = 0,018), mas não durante a infusão de placebo (P = 0,267), foi associada a uma redução mais significativa nas pontuações da HDRS durante o acompanhamento.</p> <p><u>Persistência da Felicidade Subjetiva pós-Infusão:</u></p> <p>- Além disso, a felicidade subjetiva que ocorreu durante a infusão de ketamina persistiu até o dia 14 pós-infusão em ambos os grupos de 0,5 mg/kg (P < 0,001) e 0,2 mg/kg (P = 0,002).</p> <p>Efeito Dependente da Dose de Ketamina na Redução dos Sintomas Depressivos:</p> <p>O efeito dependente da dose de ketamina na redução dos sintomas depressivos foi observado apenas no grupo de felicidade durante a infusão (P = 0,002) e não no grupo sem felicidade durante a infusão (P = 0,341).</p> <p>Além disso, as mudanças nas pontuações do VASH (Escala Analógica Visual de Felicidade) e BPRS-P (Subescala de Sintomas Positivos da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica) aos 40 minutos após a infusão não apresentaram associação significativa (P > 0,05).</p> <p>As mudanças nas pontuações do VASH aos 40 minutos após a infusão foram significativamente relacionáveis às mudanças nas pontuações da HDRS (Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton) em cada ponto de tempo de 40 minutos ao dia 7 (todos P < 0,05).</p>
PMC7770518 (2020) ⁴⁴	48 (21- 65 anos)	40 min. (infusão única)	0,2mg/kg; 0,5mg/kg (ev)	<p>Avaliação pela HAMD:</p> <p>48 doentes com DRT:</p> <p><u>Grupo resposta (n=18):</u></p> <p>Dosagens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketamina a 0,5mg/kg: 7/18 (39,9%) • Ketamina a 0,2mg/kg: 8/18 (44,4%) • Placebo (infusão salina normal): 3/18 (16,7%) <p><u>Média das avaliações ao longo do tempo dos elementos do grupo de resposta:</u></p> <p><i>Baseline:</i> 21,06 ± 5,35; Dia 2: 7,50± 3,11; Dia 3: 8,06± 3,70; Dia 4: 7,11± 2,87; Dia 5: 7,44± 3,22; Média D2-D5: 7,53± 2,65</p> <p><u>Grupo não resposta (n=30):</u></p> <p>Dosagens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketamina a 0,5mg/kg: 9/30 (30,0%) • Ketamina a 0,2mg/kg: 8/30 (26,7%) • Placebo (infusão salina normal): 13/30 (43,3%) <p><u>Média das avaliações ao longo do tempo dos elementos do grupo de não resposta:</u></p> <p><i>Baseline:</i> 22,43 ± 4,21; Dia 2: 17,83± 5,94; Dia 3: 17,45± 6,20; Dia 4: 18,24± 6,07; Dia 5: 19,07± 5,73; Média D2-D5: 18,15± 5,65</p>

Artigo (ano)	N.º de Doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
PMC8164631 (2021) ⁴⁵	36 (18- 65 anos)	40 min. (infusão única)	0,5mg/kg (ev)	<p>Médias da avaliação da MADRS:</p> <p>Doentes com DRT (n=18):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i>: 33 [30.5–35.5], MADRS avaliada 60 min. pré- infusão da ketamina/ placebo • Ketamina (n=9): 27.5 [22.7–32.3], MADRS avaliada 230 min. pós- infusão de ketamina a 0,5mg/kg • Placebo (n=9): 31.4 [28.9–34.0] MADRS avaliada 230 min. pós- infusão de placebo (infusão salina normal) <p>Indivíduos saudáveis (n=18):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i>: 1.8 [1.0–2.7], MADRS avaliada 60 min. pré- infusão da ketamina/ placebo • Ketamina (n=9): 1.8 [0.8–2.7], MADRS avaliada 230 min. pós- infusão de ketamina a 0,5mg/kg • Placebo (n=9): 1.1 [0.5 1.6], MADRS avaliada 230 min. pós- infusão de placebo (infusão salina normal)
PMC6447473 (2018) ⁴⁶	99 (18- 75 anos)	40 min. (infusão única)	0,1mg/kg; 0,2mg/kg; 0,5mg/kg; 1mg/kg (ev)	<p>Análise de Dois Grupos (Ketamina vs. Placebo Ativo- midazolam a 0,045mg) na escala HAM-D-6:</p> <p>Ketamina vs Placebo Ativo- Dia 1: p= 0.01; Dia 3: p=0,11</p> <p>Efeito de interação significativo na escala HAM-D-6 (p = 0,0278).</p> <p>Análise de Cinco Grupos (Ketamina a 0,1mg/kg, 0,2mg/kg, 0,5mg/kg, 1mg/kg vs. Placebo Ativo- midazolam a 0,045mg) na escala HAM-D-6:</p> <p>Dia 1: (0.1 mg/kg- p=0.14) (0.2 mg/kg- p=0.79) (0.5 mg/kg- p=0.00) (1.0 mg/kg- p=0.04)</p> <p>Dia 3: (0.1 mg/kg- p=0.72) (0.2 mg/kg- p=0.80) (0.5 mg/kg- p=0.14) (1.0 mg/kg- p=0.72)</p> <p>Efeito de interação significativo na HAM-D-6 (p = 0,0391).</p> <p>Análise de Cinco Grupos (Ketamina a 0,1mg/kg, 0,2mg/kg, 0,5mg/kg, 1mg/kg vs. Placebo Ativo- midazolam a 0,045mg) na escala MADRS:</p> <p>Dia 3: (0.1 mg/kg- p=0.33) (0.2 mg/kg- p=0.53) (0.5 mg/kg- p=0.02) (1.0 mg/kg- p=0.08)</p> <p>Nota: a avaliação MADRS não foi documentada ao Dia 1 pós- infusão de ketamina/ placebo.</p>

			<p>Taxa de resposta na escala HAM-D-6:</p> <p><u>Dia 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 31% para 0,1 mg/kg, 21% para 0,2 mg/kg, 59% para 0,5 mg/kg, 53% para 1,0 mg/kg e 11% para o midazolam. - Efeito de grupo significativo na comparação entre ketamina vs placebo ($p = 0,04224$). <p><u>Dia 3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 47% para 0,1 mg/kg, 37% para 0,2 mg/kg, 57% para 0,5 mg/kg, 37% para 1,0 mg/kg e 33% para o midazolam. - Efeito de grupo não significativo na comparação de cinco grupos no dia 3 ($p = 0,4385$). <p>Nota: resposta dada como a diminuição em 50% ou mais da pontuação na escala pré- infusão.</p> <p>Comparação de Dois Grupos (Ketamina vs. Placebo Ativo) desde o Dia 3 ao Dia 30:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeito principal significativo para o grupo ($p = 0,04$). - Pontuações mais baixas no HAM-D-6 para participantes tratados com ketamina ao longo dos dias 3 a 30. - Efeito significativo devido principalmente ao grupo de 1,0 mg/kg. <p>Comparação de Cinco Grupos (Diferentes Doses de Ketamina) desde o Dia 3 ao Dia 30:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não houve efeito principal significativo para o grupo ($p = 0,14$). - Indicação de manutenção de pontuações mais baixas no HAM-D-6 ao longo dos dias 3 a 30 para participantes tratados com ketamina, mas não estatisticamente significativo. <p>Pontuações Médias do HAM-D-6 nos Dias 14 e 30: 0,1 mg/kg: 10,42; 0,2 mg/kg: 10,14; 0,5 mg/kg: 10,18; 1,0 mg/kg: 8,26; Placebo Ativo (Midazolam): 11,08</p> <p>Efeito Principal do Tempo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeito principal significativo do tempo em ambas as comparações ($p < 0,01$ em ambas). - Pontuações do HAM-D-6 aumentaram dos dias 3 a 30. <p>Efeitos adversos: Cefaleias, náuseas, vômitos, aumento da pressão arterial acima dos valores da normalidade no grupo de infusão de ketamina a 1mg/kg ($n=10/20$).</p>
--	--	--	--

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	N.º de Doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
PMC5686503 (2017) ⁴⁷	71 (21- 65 anos)	40 min. (infusão única)	0,2mg/kg; 0,5mg/kg (ev)	<p>O estudo investigou os efeitos da ketamina na gravidade da depressão usando um modelo misto que considerou grupo, tempo e pontuação inicial de HAMD. Houve uma interação significativa entre grupo, tempo e pontuação inicial da HAMD ($p=0.02$), indicando que os efeitos da dose variaram com o tempo e a gravidade inicial. A interação grupo por tempo também foi significativa ($p=0.04$). As diferenças entre os grupos foram avaliadas globalmente e em diferentes momentos, apresentando os resultados em diferentes níveis de gravidade inicial da depressão: 'baixa' (HAMD inicial=18), 'média' (HAMD inicial=23) e 'alta' (HAMD inicial=28).</p> <p>Médias Grupo <i>Baseline</i> HAMD= 18 (baixa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n=24)- 0 min.:18; 40 min.:14,69; 80 min.:13,87; 120 min.:11,85; 240 min.:12,06; D2:12,94; D3:12,99; D4:11,58; D5:13,78; D6:14,18; D7:15,44; D14:15,43; D28:16,63 • Ketamina a 0,2mg/kg (n=23)-0 min.:18; 40 min.:10,4; 80 min.:10,2; 120 min.:9,71; 240 min.: 9,99; D2:8,83; D3:8,69; D4:8,38; D5:8,87; D6:9,72; D7:12,1; D14:11,15; D28:12,75 • Ketamina a 0,5mg/kg (n=24)-0 min.:18; 40 min.:12,32; 80 min.:12,24; 120 min.:12,01; 240 min.: 10,78; D2:9,41; D3:9,26; D4:10,16; D5:10,04; D6:11,12; D7:11,61; D14:13,34; D28:12,13 <p>Médias Grupo <i>Baseline</i> HAMD= 23 (média):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n=24)- 0 min.:23; 40 min.:19,95; 80 min.:18,68; 120 min.:17,99; 240 min.:17,8; D2:17,28; D3:17,64; D4:17,06; D5:18,51; D6:18,18; D7:19,15; D14:19,42; D28:19,64

				<ul style="list-style-type: none"> • Ketamina a 0,2mg/kg (n=23)-0 min.:23; 40 min.:17,1; 80 min.:17,18; 120 min.:16,92; 240 min.:16,67; D2:15,15; D3:14,93; D4:15,4; D5:15,66; D6:16,06; D7:17; D14:16,6; D28:15,52 • Ketamina a 0,5mg/kg (n=24)-0 min.:23; 40 min.:15,51; 80 min.:15,18; 120 min.:14,44; 240 min.: 13,97; D2:13,22; D3:13,71; D4:13,72; D5:13,14; D6:14,27; D7:15,1; D14:15,52; D28:16,46 <p>Médias Grupo <i>Baseline</i> HAMD= 28 (alta):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n=24)- 0 min.:28; 40 min.:25,2; 80 min.:23,49; 120 min.:24,11; 240 min.:23,54; D2:21,63; D3:22,29; D4:22,54; D5:23,25; D6:22,17; D7:22,86; D14:23,4; D28:22,65 • Ketamina a 0,2mg/kg (n=23)-0 min.:28; 40 min.:23,8; 80 min.:24,17; 120 min.:24,12; 240 min.:23,35; D2:21,47; D3:21,18; D4:22,42; D5:22,46; D6:22,41; D7:21,9; D14:22,05; D28:18,28 • Ketamina a 0,5mg/kg (n=24)-0 min.:28; 40 min.:18,71; 80 min.:18,13; 120 min.:16,86; 240 min.:17,17; D2:17,02; D3:18,16; D4:17,28; D5:16,24; D6:17,41; D7:18,58; D14:17,71; D28:20,79 <p>- Em geral, a dose de ketamina de 0,5 mg/kg foi estatisticamente significativa em relação ao placebo (p ajustado de <i>Tukey</i> = 0,008), mas a dose de 0,2 mg/kg não foi (p ajustado = 0,20), e as duas doses de ketamina não foram significativamente diferentes entre si (p ajustado = 0,37). Os resultados também mostram que os efeitos da ketamina a 0,5 mg/kg em relação ao placebo ou à ketamina a 0,2 mg/kg são mais pronunciados com o aumento da gravidade da depressão.</p> <p>- Em casos de alta gravidade inicial de depressão, a dose de 0,5 mg/kg foi mais eficaz do que a dose de 0,2 mg/kg (valor de p ajustado = 0,05). A dose de 0,2 mg/kg não diferiu significativamente do placebo (valores de p ajustados > 0,15). As diferenças entre os grupos foram mais pronunciadas no primeiro e quinto dias após a infusão de ketamina.</p> <p>Taxas de Resposta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 3/24 (12,5%) • Ketamina a 0,2mg/kg: 9/23 (39,1%) • Ketamina a 0,5mg/kg: 11/24 (45,8%)
--	--	--	--	---

				<p>Nota: A resposta foi definida como uma redução de pelo menos 50% na pontuação do HAMD em comparação com o valor inicial, em pelo menos duas medidas diárias do HAMD-17 durante o período de 24 a 96 horas após a infusão.</p> <p>- Houve uma diferença significativa na taxa de resposta entre os três grupos (<i>Fisher's exact test</i>, valor de $p = 0,03$), com um teste linear significativo para o efeito da dose ($p = 0,01$). A taxa de resposta foi maior no grupo de 0,5 mg/kg em comparação com o grupo do placebo (<i>teste post hoc</i>, $p = 0,01$) e no grupo de 0,2 mg/kg em comparação com o placebo (<i>teste post hoc</i>, $p = 0,05$), mas não houve diferença significativa entre os dois grupos de ketamina ($p = 0,77$)</p>
--	--	--	--	---

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	N.º de Doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
PMC6226316 (2018) ⁴⁸	39 (18- 65 anos)	40 min. (2 infusões separadas por 14 dias)	0,5mg/kg (ev)	<p>A fadiga foi avaliada através da Escala de Fadiga NIH-BFI, uma escala validada com sete itens, concebida para medir a fadiga separadamente da depressão no contexto dos transtornos depressivos.</p> <p>Avaliação na escala NIH-BFI (Ketamina vs. Placebo): As pontuações na escala NIH-BFI (<i>National Institutes of Health — Brief Fatigue Inventory</i>) melhoraram sob ketamina em comparação com o placebo ($p=0,003$).</p> <p>Avaliação na MADRS (ketamina vs placebo): Efeito estatisticamente significativo da ketamina no <i>score</i> da MADRS ($p<0,001$)</p> <p>Mediador Parcial pelo NIH-BFI no Score Total da MADRS: NIH-BFI foi um mediador parcial do efeito da ketamina no <i>Score</i> da MADRS. Representou apenas uma pequena proporção do efeito ($d = 1,16$, IC 95%: 0,69 – 1,64 versus $d = 0,79$, IC 95%: 0,29 – 1,29).</p> <p>Nota: <i>d</i> representa o tamanho do efeito (<i>effect size</i>).</p> <p>Parâmetros da escala NIH-BFI: Efeito da ketamina vs. Placebo ao dia 1 na escala NIH- BFI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humor depressivo: $p=0,18$ • Défice cognitivo: $p= 0,02$ • Tensão: $p= 0,003$ • Perturbação do sono: $p= 0,001$ • Ideias suicidas: $p= 0,001$ • Amotivação: $p= 0,07$

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	N.º de Doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
PMID: 30081380 (2018) ⁴⁹	71 (21-65 anos)	40 min. (infusão única)	0,2mg/kg; 0,5mg/kg (ev)	<p>Avaliação na HAMD:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo ketamina a 0,5mg/kg (Média (DP)): <i>Baseline</i>: 23,04(4,85); 40 min.: 15,54(6,84); 240 min.: 14,00(6,51); Dia 2: 13,25 (7,08); Dia 3: 13,75 (7,08); Dia 14: 15,54(6,14) Grupo ketamina a 0,2mg/kg (Média (DP)): <i>Baseline</i>: 23,09(4,80); 40 min.: 17,22(7,91); 240 min.: 16,78(7,56); Dia 2: 15,26 (7,98); Dia 3: 15,04 (7,96); Dia 14: 16,70(8,17) Grupo placebo (infusão salina normal) (Média (DP)): <i>Baseline</i>: 23,25(4,13); 40 min.: 20,21(5,41); 240 min.: 18,08(6,05); Dia 2: 17,50 (6,76); Dia 3: 17,88 (6,87); Dia 14: 19,67 (5,78) <p>Taxas de resposta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo ketamina a 0,5 mg/kg: 40 minutos: 5 (20,8%); 240 minutos: 7 (29,2%); Dia 2: 12 (50,0%); Dia 3: 9 (37,5%); Dia 14: 7 (29,2%) Grupo ketamina a 0,2 mg/kg: 40 minutos: 6 (26,1%); 240 minutos: 5 (21,7%); Dia 2: 7 (30,4%); Dia 3: 8 (34,8%); Dia 14: 6 (26,1%) Grupo placebo (infusão salina normal): 40 minutos: 1 (4,2%); 240 minutos: 3 (12,5%); Dia 2: 4 (16,7%); Dia 3: 3 (12,5%); Dia 14: 2 (8,3%) <p>Nota: Resposta dada como redução >50% em relação à pontuação inicial do HAMD.</p>
PMC3992936 (2021) ⁵⁰	72 (21- 80 anos)	40 min. (infusão única)	0,5mg/kg (ev)	<p>Avaliação clínica pela MADRS:</p> <p>Ketamina a 0,5mg/kg (n=47):</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Baseline</i> (pré- infusão)(média (DP)): 32,6 (6,1); 24h pós- infusão (média(DP)): 14,77 [11.73–17.80] <p>Midazolam a 0,045mg/kg (n=25):</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Baseline</i> (pré- infusão)(média (DP)): 31,1 (5,6); 24h pós- infusão (média(DP)): 22,72 [18.85–26.59] <p>Avaliação clínica pela QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptomatology):</p> <p>Ketamina a 0,5mg/kg (n=47):</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Baseline</i> (pré- infusão)(média (DP)): 16,6 (4,1); 24h pós- infusão (média(DP)): 8,38 [11.73–17.80] <p>Midazolam a 0,045mg/kg (n=25):</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Baseline</i> (pré- infusão)(média (DP)): 16,3 (4,5); 24h pós- infusão (média(DP)): 11,78 [9.63–13.92]

			<p>Taxa de resposta (diminuição de mais de 50% no <i>score</i> da MADRS face à <i>baseline</i>: Ketamina a 0,5mg/kg (n=47): 30 (64%); Midazolam a 0.045mg/kg (n=25):7 (28%) Número necessário para tratar (NNT) de 2.8.</p> <p>Durabilidade do Efeito Foi utilizado um <i>General linear mixed modeling</i> para avaliar os <i>scores</i> da MADRS nos dias 1, 2, 3 e 7 após a infusão, em função do tratamento, tempo e interação entre tratamento e tempo. - Houve efeitos principais significativos para o tempo ($p \leq 0.006$) e tratamento ($p \leq 0.02$). - Não foi identificada mudança diferencial ao longo do tempo em relação ao tratamento ($p \leq 0.58$).</p> <p>Comparação Geral dos Scores da MADRS: - Quando os <i>scores</i> foram agrupados ao longo do tempo (avaliação aos dias 2, 3, 4, 5, 6 e 7), os doentes no grupo da ketamina apresentaram <i>scores</i> mais baixos da MADRS (média, 16.93; IC 95%, 14.03 a 19.82) em comparação com os doentes no grupo do midazolam (média, 23.19; IC 95%, 19.03 a 27.34). - Diferença estatisticamente significativa ($t=2.44$, $df=202$, $p \leq 0.02$).</p> <p>Efeitos Adversos: Os efeitos adversos mais comuns no grupo de ketamina até 4 horas após a infusão foram tonturas, aumento da pressão arterial, visão turva, cefaleias, náuseas ou vômitos, boca seca, déficit de coordenação, déficit de concentração e agitação. Oito dos 47 doentes que receberam ketamina (17%) apresentaram sintomas dissociativos imediatamente após a infusão de ketamina. Estes mesmos sintomas resolveram-se até 2 horas após a infusão.</p> <p>Follow-up: Ao dia 7, 4 doentes do grupo de midazolam e 21 no grupo de ketamina ainda atendiam aos critérios de resposta e optaram por continuar no estudo. Ao dia 17 todos os doentes do grupo de midazolam voltaram aos <i>scores</i> da <i>baseline</i> da MADRS enquanto 8 dos 21 do grupo da ketamina ainda apresentavam critérios de resposta ao 25º dia.</p>
--	--	--	--

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	N.º de Doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
PMID: 31437695 (2019) ⁵¹	48 (20-65 anos)	40 min. (infusão única)	0,2mg/kg; 0,5mg/kg (ev)	<p>Avaliação na MADRS- média:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo ketamina 0,5mg/kg (n=16): Dia 1(<i>baseline</i>)- 33,3; Dia 3- 22,3 Grupo ketamina 0,2mg/ kg (n=16): Dia 1(<i>baseline</i>)- 32,1; Dia 3- 21,1 Grupo placebo (infusão salina normal) (n=16): Dia 1(<i>baseline</i>)- 34,0; Dia 3- 26,1 <p>Os grupos placebo, 0,5 mg/kg e 0,2 mg/kg apresentaram reduções de 23,7%, 32,5% e 36,4%, respetivamente, nos <i>scores</i> da MADRS ao terceiro dia, em comparação com os obtidos na <i>baseline</i> (pré- infusão).</p> <p>Resultados Ressonância Magnética- Alterações na Conectividade Funcional (FC):</p> <p>Grupo ketamina 0,5 mg/kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Notável diminuição na FC entre dACC (córtex cingulado dorsal anterior) esquerdo/direito. Diminuição na FC entre dIPFC (córtex pré-frontal dorso-lateral) direito e polo frontal direito. <p>Grupo ketamina 0,2 mg/kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diminuição na FC entre dACC esquerdo/direito e várias regiões frontais e parietais. Aumento na FC entre dIPFC direito e lobo parietal superior esquerdo. Aumento na FC entre dACC direito e giro temporal médio anterior direito. <p>Grupo Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diminuição na FC entre dACC esquerdo e ínsula direita. Aumento na FC entre mPFC (córtex pré-frontal medial) esquerdo e giro temporal inferior esquerdo e pré-central. <p>Correlações:</p> <p>Sem correlações significativas entre mudanças na FC e mudanças nos <i>scores</i> totais da MADRS.</p> <p>Correlação negativa entre redução no item-10 (ideação suicida) e diminuição na FC entre dACC esquerdo e ACC direito no grupo 0,5 mg/kg (P = 0,015).</p> <p>Correlação positiva entre redução no item-10 e aumento na FC entre dIPFC direito e região parietal superior esquerda no grupo 0,2 mg/kg (P = 0,026).</p>

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	N.º de Doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
PMC7319954 (2020) ⁵²	54 (18-75 anos)	6 infusões cada uma com duração de 40 min., ao longo de 12 dias. Grupo 1: 6 infusões de ketamina; Grupo 2: 5 infusões de midazolam+ 1 de ketamina	0,5mg/kg	<p>Resultados Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não houve diferença significativa entre uma única infusão de ketamina a 0,5mg/kg (com 5 infusões prévias de midazolam a 0,045mg/kg) (diminuição média no <i>score</i> MADRS = 21.0, IC 95% = 17.2–24.8) e seis aplicações de ketamina (Mudança média no <i>score</i> MADRS = 17.2, IC 95% = 13.2–21.2) em T+24h após o final do tratamento (6 infusões em 12 dias) - A análise estatística não mostrou diferença significativa (P = 0.13). - Doentes que receberam 6 infusões de ketamina tiveram uma redução significativa de 8.07 (IC 95%, 1.67–14.46) nos <i>scores</i> MADRS antes da infusão 5 (P = 0.014), de 8.29 (IC 95%, 1.87–14.70) em T+24h após a infusão 5 (F1,96.7 = 6.58, P = 0.012) e de 6.40 (IC 95%, 0.01–12.79) antes da infusão 6 (P = 0.050) em comparação com doentes que receberam midazolam repetido mais uma única dose de ketamina. <p>Taxas de Resposta e Remissão:</p> <p><u>Taxas de Resposta no Final das Seis Infusões:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - As taxas de resposta não apresentaram diferenças significativas entre os grupos ao final das seis infusões (P = 0.39). <p><u>Taxas de Remissão em T+24h após a Última Infusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Não houve diferença significativa nas taxas de remissão em T+24h após a última infusão entre o grupo que recebeu midazolam repetido mais uma única dose de ketamina e o grupo que recebeu ketamina repetida (P = 0.46) <p>Durante a Fase de Infusões:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Em T+24h após a infusão 4, houve uma diferença significativa nas taxas de remissão (ketamina repetida = 54.2% <i>versus</i> midazolam = 17.9%; P = 0.006). - Em T+24h após a infusão 5, houve uma diferença significativa nas taxas de resposta (ketamina repetida = 76% <i>versus</i> midazolam = 39.3%; P = 0.007). <p>Nota: A resposta é definida como uma diminuição superior a 50% em relação ao <i>score</i> inicial, medido pela MADRS; A remissão é definida como um <i>score</i> inferior a 10 na MADRS.</p> <p>Efeitos Adversos:</p> <p>Associados à ketamina: mal-estar geral (28.0%), diminuição da energia (28.0%), aumento da pressão arterial (24.0%), cefaleias (24.0%), fadiga (24.0%), náuseas/vómitos (20.0%), ansiedade (20.0%) e dificuldade de concentração (20.0%).</p> <p>Associados ao midazolam e uma única dose de ketamina: ansiedade (24.1%), diminuição de energia (17.2%), aumento da pressão arterial (17.2%), fadiga (13.8%) e cefaleias (13.8%).</p>

				<p>Follow-up: O estudo avaliou a durabilidade da resposta em doentes com <i>scores</i> da MADRS semanalmente por 4 semanas, quinzenalmente por 8 semanas e mensalmente por 3 meses. O critério para recaída foi definido como um aumento de mais de 50% nos <i>scores</i> em relação ao valor inicial. Participaram do estudo 20 doentes no grupo que recebeu midazolam mais uma única dose de ketamina e 19 doentes no grupo que recebeu seis doses de ketamina.</p> <p><u>Taxas de Recaída em 6 Meses após a Resposta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo Midazolam + Ketamina Única: 75% (IC 95% = 54,2–95,8%) - Grupo Seis Doses de Ketamina: 68,4% (IC 95% = 45,4–91,4%) - Diferença Não Significativa: P = 0,21 <p><u>Tempo Médio até Recaída:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo Midazolam + Ketamina Única: 2 semanas - Grupo Seis Doses de Ketamina: 6 semanas - Diferença Não Significativa: P = 0,27
PMC9722511 (2022) ⁵³	154 (18- 60 anos)	40 min. (infusão única)	0,5mg/kg (ev)	<p>Resultado dos <i>scores</i> MADRS 24h pós- infusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo*Tempo: $\beta^* = -1,30$ [IC 95%: -1,89 a -0,70] - t150 = -4,29; p < 0,0001; - Resposta de 52% e Remissão de 28% em Participantes com Ketamina - Resposta de 25% e Remissão de 4% em Participantes com Placebo <p>Número Necessário para Tratar (NNT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - NNT para Resposta = 3,7 - NNT para Remissão = 4,2 <p>Efeitos adversos: Efeitos dissociativos (97,1%), tonturas (68%), boca seca (38,8%), náuseas (30,1%), hipersudorese (17,5%), cefaleias (16,5%), fadiga (15,5%).</p> <p>Follow-up: <u>Relações entre Resposta/Remissão em 24 horas e Sintomas MADRS no Dia 30:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Doentes que responderam em 24 horas mantiveram <i>scores</i> médios mais baixos na MADRS no Dia 30 (efeito principal do <i>status</i> de respondedor em 24 horas na MADRS do Dia 30: p<.001). - Apenas entre os doentes tratados com ketamina, os <i>scores</i> da MADRS ao Dia 30 foram mais baixos entre aqueles classificados como remitentes em 24 horas (p<.001).

Tabela 1. Continuação.

Artigo (ano)	N.º de Doentes (idade)	Tempo de tratamento	Dosagens de ketamina	Outcome
PMID: 27056608 (2016) ⁵⁴	68 (18- 64 anos)	<i>Double blind:</i> 4 semanas; <i>Open- label:</i> 2 semanas;	0,5 mg/ kg (ev)	<p>1ª fase: <i>double-blind</i> por 4 semanas</p> <p><u>1. Diminuição da Média dos scores da MADRS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo A (n=18): ketamina a 0,5mg/kg 2x/ semana • Grupo B (n=17): ketamina a 0,5mg/kg 3x/ semana • Grupo C (n=17): placebo (infusão salina) 2x/ semana • Grupo D (n=16): placebo (infusão salina) 3x/ semana <p>- A mudança média nos <i>scores</i> da MADRS desde a <i>baseline</i> (pré-infusão) até ao dia 15 foi significativamente maior em ambos os grupos de infusão de ketamina, em comparação com os respetivos grupos de placebo.</p> <p>- Ketamina duas vezes por semana: -18,4 (DP=12,0); Placebo: -5,7 (DP=10,2); p<0,001.</p> <p>- Ketamina três vezes por semana: -17,7 (DP=7,3); Placebo: -3,1 (DP=5,7); p<0,001.</p> <p>- A diferença foi progressiva nos primeiros 8-11 dias</p> <p>- No geral, a diferença média nos <i>scores</i> da MADRS não diferiu entre as duas frequências testadas.</p> <p><u>2. Resposta e remissão:</u></p> <p>Resposta ao dia 15- dada como a diminuição de mais de 50% no <i>baseline score</i> da MADRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo 2x/ semana: Placebo -15,4% (2/16); Ketamina- 68,8% (11/16) • Grupo 3x/ semana: Placebo- 6,3% (1/16); Ketamina- 53,8% (7/13) <p>Remissão ao dia 15- dada como <i>score</i> da MADRS menor ou igual a 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo 2x/ semana: Placebo- 1% (1/13); Ketamina- 37,5% (6/16) • Grupo 3x/ semana: Placebo-0% (0/16); Ketamina- 23,1% (3/13) <p>Mudança no <i>score</i> da MADRS da <i>baseline</i> até ao dia 29:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo 2x/ semana: Placebo: -4,0; Ketamina: -21,2 • Grupo 3x/ semana: Placebo: -3,6; Ketamina: -21,1 <p>2ª fase: <i>open label</i> por 2 semanas</p> <p><u>Avaliação das médias da MADRS:</u></p> <p>Grupo 2x/ semana Ketamina (n=12)</p> <p>- Ao dia 4 pós- início da fase <i>open label</i>: 23,5</p> <p>- Diminuição face à <i>baseline</i>: -12,2</p> <p>Grupo 3x/ semana Ketamina:</p> <p>- ao dia 3 pós- início da fase <i>open label</i> (n=15): 23,5; diminuição face à <i>baseline</i>: -13,3</p> <p>- ao dia 5 pós- início da fase <i>open label</i> (n=16): 22,6; diminuição face à <i>baseline</i>: -14,0</p>

				<p>3ª fase follow-up por 3 semanas: Grupo 2x/ semana Ketamina - ao dia 4 pós- início da fase <i>follow-up</i> (n=10): 21,7; diminuição face à <i>baseline</i>: -12,6 - ao dia 11 pós- início da fase <i>follow-up</i> (n=5): 11,4; diminuição face à <i>baseline</i>: -26,2 - ao dia 18 pós- início da fase <i>follow-up</i> (n=2): 17,5; diminuição face à <i>baseline</i>: -19,0 Grupo 3x/ semana Ketamina - ao dia 4 pós- início da fase <i>follow-up</i> (n=11): 22,4; diminuição face à <i>baseline</i>: -14,6 - ao dia 11 pós- início da fase <i>follow-up</i> (n=7): 26,4; diminuição face à <i>baseline</i>: -12,0 - ao dia 18 pós- início da fase <i>follow-up</i> (n=7): 28,4; diminuição face à <i>baseline</i>: -12,74 Efeitos adversos dentro das 4h pós- infusão: Sintomas dissociativos, tonturas, boca seca, náusea, cefaleias, cansaço, suores.</p>
PMC6046051 (2018) ⁵⁵	37 (18-65 anos)	2 semanas (<i>double blind</i>)	0,5mg/kg (ev)	<p>Médias na Avaliação na MADRS: <u>Indivíduos saudáveis (n=17)</u> <i>Baseline</i>: 1,2 24h pós- infusão de ketamina a 0,5mg/kg: 2,3 24h pós- infusão de placebo (infusão salina): 0,7 <u>Indivíduos com DRT (n=20)</u> <i>Baseline</i>: 32,9 24h pós- infusão de ketamina a 0,5mg/kg: 22,9 24h pós- infusão de placebo (infusão salina): 30,9 Médias na Avaliação na HAMD (<i>The Hamilton Rating Scale for Depression</i>) <u>Indivíduos saudáveis (n=17)</u> <i>Baseline</i>: 1,42 24h pós- infusão de ketamina a 0,5mg/kg: 1,54 24h pós- infusão de placebo (infusão salina): 0,25 <u>Indivíduos com DRT (n=20)</u> <i>Baseline</i>: 21,8 24h pós- infusão de ketamina a 0,5mg/kg: 15,6 24h pós- infusão de placebo (infusão salina): 18,7 Médias na Avaliação na SHAPS (<i>Snaitth-Hamilton Pleasure Scale</i>)- medição da Anedonia: <u>Indivíduos saudáveis (n=17)</u> <i>Baseline</i>: 18,2 24h pós- infusão de ketamina a 0,5mg/kg: 18,0 24h pós- infusão de placebo (infusão salina): 17,3</p>

				<u>Indivíduos com DRT (n=20)</u> <i>Baseline:</i> 39,6 24h pós- infusão de ketamina a 0,5mg/kg: 35,1 24h pós- infusão de placebo (infusão salina): 41,4
--	--	--	--	--

Tabela 1. Continuação.

HAMD & HDRS- Hamilton Depression Rating Scale; MADRS- Escala de Depressão de Montgomery-Asberg

DISCUSSÃO

A prevalência global da depressão continua a ser uma preocupação de saúde pública, com uma elevada proporção de doentes que não respondem adequadamente às terapias convencionais.

A depressão resistente ao tratamento representa um grande desafio na prática clínica, impactando negativamente a qualidade de vida de muitos doentes, o que cria a necessidade de procurar intervenções terapêuticas inovadoras. A busca de alternativas eficazes tem levado à exploração de diferentes agentes farmacológicos.

Neste contexto, a ketamina emergiu como uma substância promissora, com elevado potencial terapêutico. A ketamina, inicialmente reconhecida pelas suas propriedades anestésicas e dissociativas, tem suscitado interesse como opção terapêutica válida na depressão resistente ao tratamento, tendo em conta os relatos de eficácia e de rapidez no início dos efeitos antidepressivos, em diversos estudos clínicos.

A crescente evidência de que a ketamina pode proporcionar alívio sintomático em doentes com depressão resistente ao tratamento tem gerado grande otimismo, mas também levanta questões relativamente à segurança, duração de ação e viabilidade da sua aplicação na prática clínica corrente. A necessidade de uma compreensão abrangente dos resultados disponíveis torna essencial a realização de uma revisão sistemática para sintetizar e discutir a literatura existente sobre a relação entre ketamina e DRT.

Esta revisão teve como objetivo contextualizar e avaliar as evidências disponíveis, proporcionando *insights* de relevo para profissionais de saúde e investigadores no campo da saúde mental. Com a abordagem das lacunas existentes na literatura e avaliação da qualidade dos estudos existentes, esta revisão sistemática visa contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras na DRT.

No decorrer desta discussão, explorar-se-á detalhadamente os resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática, analisando as suas implicações clínicas e identificando áreas de interesse para investigações futuras.

Procura-se fornecer uma visão abrangente e equilibrada do papel da ketamina no tratamento da DRT, considerando tanto os seus benefícios, como também questões relativas à segurança e desafios acerca da sua implementação clínica.

De um modo transversal, a ketamina provou ter maior eficácia que o placebo na DRT. Vários estudos demonstraram um rápido efeito antidepressivo quando administrada em doses sub-anestésicas, chegando a obter efeito clinicamente significativo mesmo 30 minutos após a perfusão, como é o caso do estudo de Murphy *et al.*³⁵ No estudo de Lijffijt *et al.*⁴², onde foi realizada uma infusão única na dose de 0,25mg/kg ou 0,5mg/kg, ambos os grupos apresentaram boas taxas de resposta face ao placebo, tendo os indivíduos respondedores ao dia 7, isto é, indivíduos em que houve a diminuição de pelo menos 50% no score da MADRS ao dia 7 pós-infusão face à *baseline*, uma probabilidade de resposta ao dia 28 de 50% e 82%, respetivamente.

É de ressaltar que, em dez dos trinta estudos apresentados nesta revisão sistemática, foi usado o midazolam a 0,045mg/kg como placebo, com o objetivo de mimetizar os efeitos sedativos causados por ambos os fármacos e não atribuir a diferença de resultados a este fator.

Quanto às vias de administração da ketamina, todos os estudos usaram a via de administração endovenosa durante 40 min., exceto os estudos de Domany *et al.*²⁹, que realizou administração oral de 1mg/kg de ketamina e o estudo de Lapidus *et al.*⁴⁰ que utilizou a dosagem de 50 mg de ketamina por via intranasal. Este último, apresentou uma melhoria significativa nos sintomas depressivos 24h pós- infusão ($p < 0,001$) e 44% de taxa de resposta no grupo da ketamina intranasal face aos 6% no grupo placebo. Quanto ao estudo que utilizou a via de administração oral, esta foi feita tri-semanalmente durante 21 dias e resultou numa redução estatisticamente significativa nos scores da MADRS entre a *baseline* e todos os outros pontos temporais ($P < 0,005$), incluindo ao dia 21 pós administração, crescendo uma taxa de resposta ao dia 21 de 31,8% no grupo da ketamina e de 5,6% no grupo placebo.

Relativamente às dosagens utilizadas ao longo dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, a ketamina foi usada nas dosagens de 0.1mg/kg, 0.2mg/kg, 0.25mg/kg, 0,5mg/kg e 1mg/kg. No estudo de Fava *et al.*⁴⁶, foram utilizadas dosagens de 0.1mg/kg, 0.2mg/kg, 0,5mg/kg e 1mg/kg, tendo a dosagem de 0,5 mg/kg apresentado os melhores resultados face às outras dosagens utilizadas com uma taxa de resposta na escala HAM-D-6 (*Hamilton Depression Rating Scale*) de 59% ao Dia 1 e de 57% ao Dia 3. No geral, 0,5mg/kg foi a dosagem mais frequentemente utilizada em grande parte dos estudos, obtendo os melhores *outcomes* clínicos face ao placebo ou a outras dosagens, quando administradas.

A maioria dos estudos incidiu apenas no estudo da infusão única de ketamina ao longo de 40 min. e na posterior apreciação dos *outcomes* clínicos. Quando aumentada a

frequência de administração, como no ensaio de Singh *et al.*⁵⁴, a infusão 2 vezes ou 3 vezes por semana não apresentou diferenças significativas.

Foram realizadas também várias avaliações de neuroimagem para detectar alterações a nível do córtex cerebral aquando da infusão de ketamina. O estudo de Li *et al.*²⁷, teve como intuito a medição da atividade do córtex pré-frontal através dos níveis de recaptação da glucose, o que permitiu verificar que ocorre um aumento da transmissão glutamatérgica a este nível, pós infusão de ketamina, havendo correlação clínica com a escala da depressão HDRS- 17 ($p=0.002$) aos 40 e 80 min. pós- infusão.

Por outro lado, o estudo de Chen *et al.*³³ concluiu que estes resultados não se traduzem a longo prazo, não estando a atividade no córtex pré-frontal correlacionada com a persistência dos efeitos da ketamina. Este mesmo estudo, por outro lado, concluiu que doentes com DRT que receberam 0,5 mg/kg de ketamina mostraram aumento significativo no SUV (*standardized uptake values*) de glucose na SMA (área motora suplementar) e dACC (cíngulo dorsal anterior) em comparação com o grupo que usou 0,2 mg/kg de ketamina.

Outra vertente de especial interesse, traduz-se na avaliação dos níveis das citocinas pós-infusão de ketamina. No estudo de Chen *et al.*³¹, a diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias após a infusão de ketamina traduziu-se numa melhoria nos sintomas depressivos da DRT. Por exemplo, a diminuição do TNF- α entre o início do estudo e 40 minutos após a infusão foi associada a uma redução nas pontuações da MADRS ao Dia 4 e ao Dia 5 pós- infusão, para indivíduos com DRT tratados com 0,5mg/kg de ketamina.

Outro fator avaliado foi a concentração de BDNF após a infusão de ketamina. No estudo de Haile *et al.*³², os níveis plasmáticos de BDNF aos 240 minutos aumentaram após a infusão de ketamina nos respondedores em comparação com os não respondedores. Por conseguinte, os níveis de BDNF aos 240 minutos foram altamente preditivos dos *scores* MADRS até 72 horas após a infusão de ketamina. Estes resultados suportam a hipótese de que o aumento precoce no BDNF plasmático está associado a melhores resultados clínicos em doentes que recebem terapia com ketamina para a DRT.

A ketamina demonstrou ser uma substância de perfil seguro, porém é necessária alguma precaução com o seu uso pois acarreta alguns efeitos secundários que são necessários tomar em consideração. A maior parte dos efeitos adversos teve que ver com efeitos dissociativos provocados por esta substância, elevação da pressão arterial sistólica e/ ou diastólica, cefaleias, tonturas, náuseas, vômitos, visão turva, fadiga e

hipersudorese, sendo que estes efeitos normalizaram, na maioria dos casos, dentro de 4h.

A maioria dos ensaios apresentou limitações de relevo que são de vital atenção. De salientar os diferentes métodos de administração utilizados (endovenoso, oral e intranasal) e os diferentes tipos de placebo (ora infusão salina ora o midazolam como placebo ativo). Para além dos supra- mencionados, de referir ainda a utilização de diferentes escalas de avaliação clínica da depressão (MADRS, HAMD, BDI-II, QIDS), o facto de nem todos os indivíduos terem descontinuado as suas medicações para a PDM, ou o facto de o *cut-off* para a definição de indivíduos em “remissão” não ter sido consensual entre os diferentes estudos, constituíram importantes limitações. Por fim, a heterogeneidade de idades, sexo, etnia, raça e o reduzido número de doentes em alguns ensaios constitui também uma importante limitação. 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 DRT. Por último, é importante referir que os efeitos adversos da ketamina poderão ter condicionado o *outcome* clínico, no caso particular dos sintomas dissociativos, como também da utilização de grupos controlo ativos.

CONCLUSÃO

A ketamina surge como uma promissora intervenção terapêutica na DRT, oferecendo uma nova linha de tratamento para doentes que não respondem adequadamente às terapias atualmente disponíveis. São de realçar os seus efeitos antidepressivos rápidos, bem como a sua eficácia a médio prazo. No entanto, questões relacionadas com a segurança, duração de ação e implementação clínica permanecem ainda pouco esclarecidas.

Esta revisão sistemática proporcionou uma análise abrangente das evidências disponíveis, destacando a eficácia da ketamina na melhoria dos sintomas depressivos. A maioria dos estudos demonstrou uma resposta significativa em doentes tratados com ketamina, com efeitos observados a curto prazo após a sua administração. Por outro lado, outros estudos exploraram os mecanismos de ação da ketamina, incluindo os seus efeitos sobre a atividade cerebral e níveis de citocinas e fatores neurotróficos.

No entanto, é crucial reconhecer as limitações dos estudos disponíveis, incluindo utilização de diferentes métodos de administração, tipos de placebo e escalas de avaliação clínica, bem como a heterogeneidade das amostras de doentes. Estas limitações, juntamente com os potenciais efeitos adversos da ketamina, como os sintomas dissociativos, destacam a necessidade de precaução na interpretação dos resultados e na aplicação clínica.

Embora os dados sugiram um potencial significativo da ketamina como uma opção terapêutica inovadora, é fundamental realizar mais pesquisas para esclarecer algumas questões ainda pendentes e aprimorar a compreensão do seu papel no tratamento da DRT. Estratégias futuras devem visar abordar as lacunas identificadas nesta revisão, promovendo ensaios clínicos robustos e avaliando a segurança e eficácia a longo prazo da ketamina. Além disso, uma abordagem multidisciplinar, integrando dados clínicos, neurobiológicos e psicossociais, é essencial para otimizar o uso da ketamina e desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas para doentes com DRT.

Em suma, embora a ketamina represente um avanço promissor no campo da psiquiatria, o seu uso clínico deve ser cuidadosamente considerado, com uma avaliação ponderada dos seus potenciais benefícios e riscos. É de especial relevo que haja um compromisso contínuo com a pesquisa e esclarecimento dos seus mecanismos de funcionamento, potenciando a sua eficácia no tratamento da DRT, oferecendo uma opção terapêutica relevante no tratamento desta doença.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Depressive Disorder (Depression) [Internet]. World Health Organisation. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Santos MA, Hara C, Stumpf BLP, Rocha FL. Depressão resistente a tratamento: uma revisão das estratégias farmacológicas de potencialização de antidepressivos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* [Internet]. 2006;55:232–42. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/FhX36H4HvGDK7sXXv8d89SS/?lang=pt>
3. Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R. H., Lebowitz, B., McGrath, P. J., Shores-Wilson, K., Biggs, M. M., Balasubramani, G. K., Fava, M., & STAR*D Study Team (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *The American journal of psychiatry*, 163(1), 28–40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
4. Duman RS, Aghajanian GK. Disfunção sináptica na depressão: alvos terapêuticos potenciais. *Science*. 2012;338(6103):68-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424898/>
5. Zarate, C. A., Jr, Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., Charney, D. S., & Manji, H. K. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of general psychiatry*, 63(8), 856–864. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>
6. Newport, D. J., Carpenter, L. L., McDonald, W. M., Potash, J. B., Tohen, M., Nemeroff, C. B., & APA Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments (2015). Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *The American journal of psychiatry*, 172(10), 950–966. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040465>

7. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. "Efeitos farmacológicos da CI-581, um novo anestésico dissociativo." *Anesthesia & Analgesia*, 1965. <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/116940/cpt196563279.pdf?sequence=1>
8. Mercer S. J. (2009). 'The Drug of War'--a historical review of the use of Ketamine in military conflicts. *Journal of the Royal Naval Medical Service*, 95(3), 145–150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20180434/>
9. Donnelly, Ronald F. "Stability of Diluted Ketamine Packaged in Glass Vials." *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, U.S. National Library of Medicine, May 2013, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694943/.
10. Szarmach, Joanna, et al. "Metabolic Risk Factors and Cardiovascular Safety in Ketamine Use for Treatment Resistant Depression." *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, vol. Volume 16, Oct. 2020, pp. 2539–2551, <https://doi.org/10.2147/ndt.s273287>.
11. Rodrigues NB, McIntyre RS, Lipsitz O, Lee Y, Cha DS, Nasri F, Gill H, Lui LMW, Subramaniapillai M, Kratiuk K, Lin K, Ho R, Mansur RB, Rosenblat JD. Safety and tolerability of IV ketamine in adults with major depressive or bipolar disorder: results from the Canadian rapid treatment center of excellence. *Expert Opin Drug Saf.* 2020 Aug;19(8):1031-1040. doi: 10.1080/14740338.2020.1776699. Epub 2020 Jun 15. Erratum in: *Expert Opin Drug Saf.* 2020 Jul 7;:1. PMID: 32539491
12. <https://www.dea.gov/sites/default/files/2020-06/Ketamine-2020.pdf>
13. [https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/](https://www.dea.gov/sites/default/files/2020-06/Ketamine-2020.pdf)
14. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, et al. "The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation." *American Journal of Psychiatry*, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794524/>
15. Loo, Colleen, et al. "Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial." *The British Journal of Psychiatry* (2023): 1-9

16. Walsh Z, Mollaahmetoglu OM, Rootman J, Golsof S, Keeler J, Marsh B, et al Ketamine for the treatment of mental health and substance use disorders: comprehensive systematic review. *BJPsych Open*. 2022;8(1):e19
17. Nikolin S, Rodgers A, Schwaab A, Bahji A, Zarate C, Loo C. Ketamine for the Treatment of Major Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Social Science Research Network. Rochester, NY; 2023 Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4326806
18. Fava, Maurizio, et al. «Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (DRT)». *Molecular Psychiatry*, vol. 25, n.º 7, 2020, pp. 1592–603. PubMed Central, <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0256-5>.
19. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics* [Internet]. 2016 Mar 30;55(9):1059–77. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-016-0383-6>
20. Acevedo-Diaz, E. E., Cavanaugh, G. W., Greenstein, D., Kraus, C., Kadriu, B., Zarate, C. A., & Park, L. T. (2020). Comprehensive assessment of side effects associated with a single dose of ketamine in treatment-resistant depression. *Journal of affective disorders*, 263, 568–575. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.028>
21. Erstad, Brian L., and Jeffrey F. Barletta. "Drug dosing in the critically ill obese patient—a focus on sedation, analgesia, and delirium." *Critical Care* 24.1 (2020): 315
22. Sanacora, Gerard; Frye, Mark A.; McDonald, William; Mathew, Sanjay J.; Turner, Mason S.; Schatzberg, Alan F.; Summergrad, Paul; Nemeroff, Charles B. (2017). A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*, 74(4), 399–. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0080
23. Taylor, David M., Thomas RE Barnes, and Allan H. Young. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. John Wiley & Sons, 2021.

24. Stahl, Stephen M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press, 2021
25. Space- "*Uso clínico de cetamina para perturbações psiquiátricas- recomendação de boas práticas e padronização de intervenções*"
26. Salloum NC, Fava M, Hock RS, Freeman MP, Flynn M, Hoepfner B, et al. Time to relapse after a single administration of intravenous ketamine augmentation in unipolar treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2020 Jan;260:131–9.
27. Li CT, Chen MH, Lin WC, Hong CJ, Yang BH, Liu RS, et al. The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: A randomized controlled study. *Human Brain Mapping*. 2016 Jan 29;37(3):1080–90.
28. Freeman MP, Papakostas GI, Hoepfner B, Mazzone E, Judge H, Cusin C, et al. Sex differences in response to ketamine as a rapidly acting intervention for treatment resistant depression. *Journal of Psychiatric Research* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Nov 4];110:166–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395618311312>
29. Domany Y, Bleich-Cohen M, Tarrasch R, Meidan R, Litvak-Lazar O, Stoppleman N, et al. Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression: randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *The British Journal of Psychiatry*. 2018 Sep 24;214(1):20–6.
30. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2019 May;176(5):401–9.
31. Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, et al. Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, double-blind control study. *Psychiatry Research*. 2018 Nov;269:207–11.

32. Haile CN, Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Foulkes A, et al. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013 Oct 8;17(02):331–6.
33. Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, et al. Persistent antidepressant effect of low-dose ketamine and activation in the supplementary motor area and anterior cingulate cortex in treatment-resistant depression: A randomized control study. *Journal of Affective Disorders*. 2018 Jan;225:709–14.
34. Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Albott CS, Erbes C, Tye S, et al. Neurocognitive performance of repeated versus single intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2020 Dec;277:470–7.
35. Murphy N, Tamman AJF, Lijffijt M, Amarnah D, Iqbal S, Swann A, et al. Neural complexity EEG biomarkers of rapid and post-rapid ketamine effects in late-life treatment-resistant depression: a randomized control trial. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2023 Dec 13];48(11):1586–93. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41386-023-01586-4>
36. Chen MH, Wu HJ, Li CT, Lin WC, Tsai SJ, Hong CJ, et al. Low-dose ketamine infusion for treating subjective cognitive, somatic, and affective depression symptoms of treatment-resistant depression. *Asian Journal of Psychiatry*. 2021 Dec;66:102869.
37. Mkrтчian A, Evans JW, Kraus C, Yuan P, Kadriu B, Nugent AC, et al. Ketamine modulates fronto-striatal circuitry in depressed and healthy individuals. *Molecular Psychiatry*. 2020 Sep 14;
38. Nugent AC, Ballard ED, Gould TD, Park LT, Moaddel R, Brutsche NE, et al. Ketamine has distinct electrophysiological and behavioral effects in depressed and healthy subjects. *Molecular Psychiatry*. 2018 Feb 27;24(7):1040–52.

39. Lundin NB, Sepe-Forrest L, Gilbert JR, Carver FW, Furey ML, Zarate CA, et al. Ketamine Alters Electrophysiological Responses to Emotional Faces in Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2021 Jan;279:239–49.
40. Lapidus KAB, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*. 2014 Dec;76(12):970–6.
41. Chen MH, Lin WC, Wu HJ, Bai YM, Li CT, Tsai SJ, et al. Interest-activity symptom severity predicts response to ketamine infusion in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology*. 2021 Jan 20;238(3):857–65.
42. Lijffijt M, Murphy N, Iqbal S, Green CE, Iqbal T, Chang LC, et al. Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: a Bayesian adaptive randomization trial. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Nov 27;
43. Chen MH, Lin WC, Wu HJ, Bai YM, Li CT, Tsai SJ, et al. Happiness During Low-Dose Ketamine Infusion Predicts Treatment Response. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2020 Nov 10;81(6).
44. Chen MH, Chang WC, Lin WC, Tu PC, Li CT, Bai YM, et al. Functional Dysconnectivity of Frontal Cortex to Striatum Predicts Ketamine Infusion Response in Treatment-Resistant Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2020 Jul 30 [cited 2023 Apr 4];23(12):791–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7770518/pdf/pyaa056.pdf>
45. Fagerholm ED, Leech R, Williams S, Zarate CA, Moran RJ, Gilbert JR. Fine-tuning neural excitation/inhibition for tailored ketamine use in treatment-resistant depression. *Translational Psychiatry*. 2021 May 29;11(1).
46. Fava M, Freeman MP, Flynn M, Judge H, Hoepfner BB, Cusin C, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (DRT). *Molecular Psychiatry*. 2018 Oct 3;25(7).

47. Su TP, Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Gueorguieva R, et al. Dose-Related Effects of Adjunctive Ketamine in Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2017 May 11;42(13):2482–92.
48. Saligan LN, Farmer C, Ballard ED, Kadriu B, Zarate CA. Disentangling the association of depression on the anti-fatigue effects of ketamine. *Journal of Affective Disorders*. 2019 Feb;244:42–5.
49. Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, et al. Cognitive function of patients with treatment-resistant depression after a single low dose of ketamine infusion. *Journal of Affective Disorders*. 2018 Dec;241:1–7.
50. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2013 Oct;170(10):1134–42.
51. Chen MH, Lin WC, Tu PC, Li CT, Bai YM, Tsai SJ, et al. Antidepressant and antisuicidal effects of ketamine on the functional connectivity of prefrontal cortex-related circuits in treatment-resistant depression: A double-blind, placebo-controlled, randomized, longitudinal resting fMRI study. *Journal of Affective Disorders*. 2019 Dec;259:15–20.
52. Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Albott CS, Erbes C, Tye S, 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. *Translational Psychiatry* [Internet]. 2020 Jun 26 [cited 2020 Nov 9];10(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-00897-0>
53. Price RB, Spotts C, Panny B, Griffo A, Degutis M, Cruz N, et al. A Novel, Brief, Fully Automated Intervention to Extend the Antidepressant Effect of a Single

Ketamine Infusion: A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2022 Sep 21;

54. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry*. 2016 Aug;173(8):816–26.
55. Evans JW, Lally N, An L, Li N, Nugent AC, Banerjee D, et al. 7T 1H-MRS in major depressive disorder: a Ketamine Treatment Study. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Oct 17];43(9):1908–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29748628/>