

MARCO AURÉLIO CIGOGNINI

Comparação de eficácia da cetamina intramuscular e da combinação escitalopram e aripiprazol no tratamento agudo e manutenção da depressão resistente: ensaio clínico duplo cego, controlado com placebo, randomizado e de grupos paralelos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

SÃO PAULO

2023

MARCO AURÉLIO CIGOGNINI

Comparação de eficácia da cetamina intramuscular e da combinação escitalopram e aripiprazol no tratamento agudo e manutenção da depressão resistente: ensaio clínico duplo cego, controlado com placebo, randomizado e de grupos paralelos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

SÃO PAULO

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cigognini, Marco Aurélio

Cetamina intramuscular versus escitalopram e aripiprazol no tratamento agudo e de manutenção da depressão resistente : ensaio clínico duplo cego, controlado, randomizado e de grupos paralelos / Marco Aurélio Cigognini. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Ricardo Alberto Moreno.

Descritores: 1.Ketamina 2.Depressão
3.Antagonista de receptores NMDA 4.Ensaio clínico randomizado 5.Injeções intramusculares
6.Psicofarmacologia

USP/FM/DBD-382/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais por terem engendrado em mim a curiosidade.

Aos meus irmãos por terem me conduzido até os braços da Medicina.

Ao meu filho que dá colorido à minha existência.

A minha esposa que com seu amor, como um farol, ilumina meu caminho.

Agradecimentos

A ciência moderna só é possível com o esforço e dedicação de equipes. Gostaria de agradecer as diversas pessoas que auxiliaram na consecução desse projeto que, em parte, compõe essa tese:

Ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno, pelo seu constante apoio, compreensão e estímulo ao seu mais “viajante orientando”.

Aos integrantes do NUPE (Núcleo de Pesquisa em Saúde da Mente) que se empenharam de maneira incontestada e brava para realização desse projeto: Enf. Denise van de Meene, Psc. Mônica Andréia Schneider Kohler, Psc. Mônica Sarah Salomon, Psc. Vinício Santana de Alexandria, Psc. Ana Maria Thaler e Psc. Juliana Adriana Pisseta.

A estatística Alia Garrudo Guirado pelo empenho e dedicação na análise dos dados e com quem aprendi os motivos pelos quais os estatísticos são os segundos autores dos artigos.

Ao Dr. Fernando Fernandes e a Dra. Adriana Carneiro que contribuíram com a concepção deste projeto e a toda a equipe do Programa de Transtornos Afetivos (PROGRUDA) que nos influenciaram nesse intento.

As professoras Denise Costa e Pollyanna Maria da Silva pela delicadeza na estruturação quase artística de escalas, gráficos e tabelas.

Ao ex-secretário de saúde da cidade de Blumenau Dr. Marco Antônio Bramorski pela determinação em permitir a acessibilidade de nossa pesquisa ao SUS municipal.

As Sras. Roberta Yamamoto e Eliza Fukushima pela impecável dedicação em auxiliar as demandas de um pós-graduando a distância de quase 600 km.

Aos estagiários Suzana Werner e Maurício Machado pela digitação e revisão de digitação zelosa de dados de uma extensa tabela do Excel.

Aos voluntários e familiares que contribuíram para a realização da nossa pesquisa. Que a eles retorne toda nossa árdua busca pelo conhecimento.

...recém-nato nos braços de sua mãe amua,
Recusa receber o leite que faz bem.
Mas logo com prazer o quer e se habitua;
Assim também sucede em tetas da sapiência,
Há que sugá-las sempre e com maior veemência.

(Fausto, Goethe)

SUMÁRIO

RESUMO.....	10
SUMMARY.....	11
1 TRANSTORNOS DEPRESSIVOS.....	12
1.1 DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E CARGA DA DOENÇA.....	12
1.2 ENSAIOS CLÍNICOS ABERTOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO.....	13
1.3 DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO.....	14
1.4 MODELOS DE CLASSIFICAÇÃO DA DEPRESSÃO RESISTENTE.....	14
1.5 FATORES DE RISCO PARA A DEPRESSÃO RESISTENTE.....	15
1.6 TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE.....	16
2 NEUROTRANSMISSÃO GLUTAMATÉRGICA NO SNC.....	18
2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS.....	18
2.2 GLUTAMATO, O INTERRUPTOR MESTRE.....	18
2.3 O CICLO GLUTAMATO-GLUTAMINA.....	19
2.4 TRANSPORTADORES DO GLUTAMATO.....	19
2.5 RECEPTORES DO GLUTAMATO.....	19
2.6 MODULAÇÃO ALOSTÉRICA.....	20
2.7 PREPOSIÇÃO DA CASCATA DE TRANSDUÇÃO DE SINAIS.....	21
2.8 LIMITAÇÕES DA TEORIA MONOAMINÉRGICA E O SÉCULO XXI.....	22
3 FARMACOLOGIA DA CETAMINA.....	23
3.1 FARMACOCINÉTICA DA CETAMINA.....	23
3.2 FARMACODINÂMICA DA CETAMINA.....	24
3.3 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS.....	24
3.4 ESTUDOS DE EFICÁCIA.....	25
3.5 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA CETAMINA.....	26
3.6 O USO DA CETAMINA NO TRATAMENTO DO SUICÍDIO.....	27
3.7 CETAMINA INTRAMUSCULAR NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO.....	28
4 JUSTIFICATIVA.....	29
5 OBJETIVOS DO ESTUDO.....	30
6 HIPÓTESE DO ESTUDO.....	31
7 METODOLOGIA.....	32
7.1 DESENHO DO ESTUDO.....	32
7.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	33
7.3 INSTRUMENTOS DE MENSURAÇÃO.....	34

7.4 CRITÉRIOS DE DESFECHO CLÍNICO	38
7.5 RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO	39
7.6 INTERVENÇÃO	39
7.7 CEGAMENTO	40
7.8 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL	40
7.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
7.10 RAZÕES PARA A INTERRUPÇÃO DO ESTUDO	41
7.11 ASPECTOS ÉTICOS	42
8 RESULTADOS.....	43
8.1 PARTICIPANTES	43
8.2 DESFECHO PRIMÁRIO DO TRATAMENTO AGUDO.....	46
8.3 DESFECHOS SECUNDÁRIOS DO TRATAMENTO AGUDO	46
8.4 SEGURANÇA NO TRATAMENTO AGUDO.....	48
8.5 TOLERABILIDADE NO TRATAMENTO AGUDO	49
8.6 FUNCIONALIDADE E QUALIDADE DE VIDA NO TRATAMENTO AGUDO ...	52
8.7 DESFECHO PRIMÁRIO NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO	53
8.8 DESFECHOS SECUNDÁRIOS NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO.....	53
8.9 SEGURANÇA NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO	55
8.10 TOLERABILIDADE NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO.....	55
8.11 FUNCIONALIDADE E QUALIDADE DE VIDA NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO	58
8.12 DESFECHO PRIMÁRIO NO TRATAMENTO DE RETIRADA.....	59
8.13 DESFECHOS SECUNDÁRIOS NO TRATAMENTO DE RETIRADA.....	59
8.14 FUNCIONALIDADE E QUALIDADE DE VIDA NO TRATAMENTO DE RETIRADA.....	61
9 DISCUSSÃO	62
9.1 ACHADOS PRINCIPAIS.....	62
9.3 COMPARAÇÃO COM ACHADOS DE OUTROS ESTUDOS SIMILARES.....	63
9.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	64
9.4 IMPORTÂNCIA CLÍNICA E DIREÇÕES FUTURAS	64
10 CONCLUSÃO	66
FONTES DE FOMENTO	67
REFERÊNCIAS.....	68

Equipe

Dr. Marco Aurélio Cigognini: coordenador do projeto, avaliador clínico e de triagem, médico cego responsável pela monitorização dos pacientes, pesquisador responsável pela análise de dados e publicação de resultados.

Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno: orientador e pesquisador principal do projeto.

Alia Garrudo Guirado: estatística responsável pela análise dos dados.

Enf. Denise van de Meene: responsável pela aplicação de medicamentos, monitorização dos SV dos pacientes e secretariado do projeto.

Psc. Mônica Andréia Schneider Kohler: avaliadora cego das alterações neuropsicológicas destinada aos estudos associados.

Psc. Mônica Sarah Salomon: avaliadora cego das escalas de mensuração dos sintomas previamente as aplicações de cetamina.

Psc. Vinício Santana de Alexandria: avaliador cego das escalas de mensuração dos sintomas previamente as aplicações de cetamina.

Psc. Ana Maria Thaler: avaliadora cego das escalas de mensuração dos sintomas posteriormente as aplicações de cetamina.

Psc. Juliana Adriana Pisseta: avaliadora cego das escalas de mensuração dos sintomas posteriormente as aplicações de cetamina.

Estagiários Suzana Werner e Maurício Machado: digitadores e revisores de digitação do banco de dados.

RESUMO

CIGOGNINI, MA. *Comparação de eficácia da cetamina intramuscular e da combinação escitalopram e aripiprazol no tratamento agudo e manutenção da depressão resistente: ensaio clínico duplo cego, controlado com placebo, randomizado e de grupos paralelos*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Cetamina (CET) um antagonista dos receptores *N-methyl-D-aspartado* (NMDA) tem demonstrado ação rápida no tratamento de indivíduos com depressão resistente ao tratamento (DRT) em doses subanestésicas. Poucas pesquisas tem avaliado seu uso a longo prazo e por rotas distintas das vias intravenosa e intranasal. Um estudo comparativo, paralelo, duplo cego, randomizado avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade do uso agudo (4 semanas [FII]) e de manutenção (24 semanas [FIII]) da CET intramuscular (IM) (GE=0,75 mg/kg e placebos orais) versus controle ativo (GC=escitalopram 15 mg, aripiprazol 5 mg e solução salina IM) em indivíduos com DRT de intensidade moderada-grave (sem sintomas psicóticos), com ou sem risco de suicídio. Os pacientes (18-40 anos) foram randomizados e cegados para o GE ou GC na razão de 1:1. Os sujeitos foram avaliados por instrumentos clínicos e testes neuropsicológicos, tendo seus sinais vitais (SV) monitorados após aplicação da medicação injetável. O desfecho primário foi as mudanças na *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) no transcorrer da pesquisa. Foram admitidos 44 voluntários, destes 24 foram selecionados e randomizados. O estudo demonstrou eficácia comparável do GE com o GC (ANOVA de medidas repetidas) no tratamento agudo ($F=0,97$; $p=0,43$), de manutenção ($F=0,85$; $p=0,651$) e na retirada ($F=2,37$; $p=0,096$). Os grupos não diferiram quanto as taxas de *drop-out* na FII (GE = 30,8% e GC = 30% [valor de p próximo a 1]) e na FIII (GE = 33,3% e GC = 50% [$p=0,839$]) segundo o teste de Fisher. Os desfechos secundários (em quase todas as fases) demonstraram similaridade. Nenhum evento grave (clínico ou psiquiátrico) foi evidenciado. Houveram alterações benignas e transitórias nos SV típicas do uso da CET (notoriamente aumento da pressão arterial) que não requereram intervenções. Os grupos não demonstraram diferenças estatísticas no que tange aos efeitos colaterais. Os efeitos transitórios mais comuns da CET-IM na FII foram: déficit de concentração (62,6%), sonolência (54,6%) e cefaléia (49,1%). Uma média maior dos efeitos dissociativos refletiu característica típica da CET porém com baixíssima frequência de sintomas psicóticos. A CET-IM (0,75 mg/kg) demonstrou eficácia comparada ao tratamento ativo (escitalopram 15 mg e aripiprazol 5 mg), segurança e tolerabilidade no tratamento agudo (1 mês) e de manutenção (6 meses) tendo seus benefícios mantidos na sua retirada (1 mês).

REGISTRO: NCT04234776.

DESCRITORES: cetamina, depressão resistente ao tratamento, antagonista de receptores NMDA, ensaio clínico randomizado, intramuscular, psicofarmacologia.

SUMMARY

CIGOGNINI, MA. *Efficacy comparison of intramuscular ketamine and the combination escitalopram and aripiprazole in the acute treatment and maintenance of resistant depression: a double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group clinical trial.* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Ketamine (KET) an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist has demonstrated rapid action in the treatment of individuals with treatment-resistant depression (TRD) at subanesthetic doses. Little research has evaluated its long-term use and by routes other than intravenous and intranasal. A comparative, parallel, double-blind, randomized study evaluated the efficacy, safety, and tolerability of acute (4 weeks [PII]) and maintenance (24 weeks [PIII]) use of intramuscular (IM) KET (EG=0.75 mg /kg and oral placebos) versus active control (GC=escitalopram 15 mg, aripiprazole 5 mg, and saline IM) in subjects with moderate-severe TRD (no psychotic symptoms), with or without risk of suicide. Patients (18-40 years) were randomized and blinded to EG or GC in a 1:1 ratio. The subjects were evaluated by clinical instruments and neuropsychological tests, and their vital signs (VS) were monitored after the application of the injectable medication. The primary outcome was changed in the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) over the course of the survey. Forty-four volunteers were admitted, of these 24 were selected and randomized. The study demonstrated comparable efficacy of the EG with the CG (ANOVA two-way) in acute treatment ($F=0.97$; $p=0.43$), maintenance ($F=0.85$; $p=0.651$), and withdrawal ($F=2.37$; $p=0.096$). The groups did not differ in drop-out rates in the PII (GE = 30.8% and GC = 30% [p value close to 1]) and in the PIII (GE = 33.3% and GC = 50% [p=0.839]) according to Fisher's test. The secondary outcomes (in almost all phases) showed similarity. No serious events (clinical or psychiatric) were evidenced. There were benign and transient changes in VS typical of KET use (notably increased blood pressure) that did not require interventions. The groups did not show statistical differences regarding side effects. The most common transient effects of KET-IM in PII were: concentration deficit (62.6%), drowsiness (54.6%), and headache (49.1%). A higher mean of dissociative effects reflected a typical characteristic of KET but with a very low frequency of psychotic symptoms. KET-IM (0.75 mg/kg) demonstrated efficacy compared to active treatment (escitalopram 15 mg and aripiprazole 5 mg), safety, and tolerability in acute (1 month) and maintenance (6 months) treatment, with its benefits maintained in its withdrawal (1 month).

REGISTRATION: NCT04234776.

KEYWORDS: ketamine, treatment-resistant depression, N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, randomized clinical trial, intramuscular, psychopharmacology.

1 TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

1.1 DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E CARGA DA DOENÇA

A característica comum dos transtornos depressivos (TDs) é a presença de humor triste, vazio ou irritável, assim como perda do prazer, alterações somáticas, cognitivas e comportamentais, afetando a capacidade funcional do indivíduo. (APA, 2022) (WHO, 2018) A diferença entre os distintos TDs são os aspectos de duração, momento e/ou etiologia supostamente presumida de cada subtipo, sendo o Transtorno Depressivo Maior (TDM) condição clássica desse grupo. (APA, 2022) Os sistemas internacionais de classificação (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM-5-TR 2022] e a *The International Classification of Diseases* [ICD-11]) têm convergido quanto a sua nosografia, apesar de singularidades de cada modelo a destarte do projeto *Research Domain Criteria* (RDoC) propor uma classificação distinta (conceitual e prática) baseada na neurobiologia e comportamento. (RDoc 2013)

O TDM é uma doença comum, crônica, incapacitante e de distribuição mundial; um impactante problema de saúde pública. (Kessler RC., 2012; Kessler RC, Bromet EJ., 2013) Globalmente, estima-se mais 300 milhões de afetados, uma proporção de 4,4% (WHO, 2017) Em 2010 os casos foram de 298 milhões (TDM) e 106 milhões (distímia). (Ferrari AJ et al., 2010) O Brasil ocupa posição de destaque nas Américas: 11.548.577 indivíduos (prevalência de 5,8%) e 2.129.960 de anos perdidos por incapacidade. (WHO, 2017) Em 18 países (N=89.037) de diferentes rendas (alta, média e baixa) a incidência (longo da vida) e prevalência (12 meses) foram 14,6% e 5,5% (10 países/alta renda) e 11,1% e 5,9% (8 países/renda média e baixa). (Bromet E et al., 2011)

Os estudos encontram relação entre sexo (feminino: masculino, 2:1), idade e estado civil. (Kessler RC, Bromet EJ., 2013) A idade (média) de início da doença é de 25,7 (países de renda alta) e 24,0 (renda média e baixa). (Bromet E et al., 2011) Insatisfação conjugal e discórdia estão relacionados com sintomas ($r = 0,4$) para homens e mulheres (bidirecional) nos estudos longitudinais. (Kessler RC, Bromet EJ., 2013) A correlação demográfica mais forte (países de alta renda) foi estar separado e em países (renda média e baixa), estar divorciado ou viúvo. (Bromet E et al., 2011)

O TDM está associado a uma ampla variedade de doenças crônicas. No estudo Carga Global da Doença (GBD), o TDM explicou 16 milhões de anos de vida perdidos e ajustados por incapacidade (DALYs) decorrentes do suicídio e quase 4 milhões de DALYS relacionados a doença cardíaca isquêmica. (GBD 2015, 2016) Revisões sistemáticas e estimativas metanalíticas de 246 estudos (N=3.825.380) geraram 17 associações ($P<0,05$), contudo nenhuma delas satisfaz critérios para evidência definida pelo estudo. (Machado MO et al., 2018)

Os TDs foram reconhecidos como a 3ª causa de incapacidade em 2015, um aumento dos DALYs globais de 3,0% para 3,8% em comparação com estudo anterior. (GBD 2015, 2016) Os ganhos pessoais de pessoas com a doença são inferiores aos não afetados. (Kessler RC, Bromet EJ., 2013) As estimativas de perdas salariais/ano variaram entre \$30,1 bilhões e \$51,5 bilhões. (Kessler RC., 2012) Quanto ao tamanho da força de trabalho e a prevalência anual da doença entre os assalariados, os custos são: ~US\$84 bilhões (EUA) e ~US\$63 bilhões (Brasil), sendo que os custos devido ao presenteísmo tendem a ser 5 a 10 vezes maior que os associados ao absenteísmo. (Evans-Lacko S et al., 2016)

1.2 ENSAIOS CLÍNICOS ABERTOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

No estudo Alternativas Terapêuticas Sequenciais para o Tratamento da Depressão (STAR-D) foram tratados 3.671 pacientes deprimidos (sem psicose) em 4 fases, mensurados pelo Inventário de Autorrelato Rápido da Sintomatologia Depressiva (QIDS-SR₁₆) e, obtendo, em cada passo, taxas de remissão de 36,8%, 30,6%, 13,7% e 13,0%, respectivamente (remissão cumulativa de 67%). (Rush AJ., et al 2006) Tratou-se de uma demonstração clínica que taxas de remissão são mais baixas que o esperado, vários esforços são necessários para tanto, que não há terapêuticas “vencedoras” e que a troca ou potencialização são opções quando um AD inicial falha. (Gaynes BN., et al 2009) Em um outro estudo, 1.008 pacientes (18-65 anos) que usaram escitalopram, sertralina ou venlafaxina (fase aguda) em 17 locais diferentes (5 países) no final da 8ª semana, 62,2% responderam e 45,4% atingiram remissão (critérios da Escala de Depressão de Hamilton [HAM-D-17]). (Saveanu R., 2015) Uma outra pesquisa com pacientes ambulatoriais (665) com TDM recorrente receberam ADs em 12 semanas para remissão (QIDS-SR₁₆): 38,8% (escitalopram-placebo), 38,9% (bupropiona-escitalopram) e 37,7% (venlafaxina-mirtazapina)

demonstrando que combinações ou monoterapia não foram estatisticamente distintas e com resultados restritos. (Rush AJ., et al 2011).

1.3 DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO

A definição e caracterização da depressão resistente ao tratamento (DRT) não estão bem determinadas. (Rush AJ et al., 2003) Comum na prática clínica, a inconcistência conceitual tem sido uma celeuma para a psiquiatria. (Berlim MT et al., 2007) Desde a introdução do conceito (1974), estudos investigaram estratégias terapêuticas a serem implementadas. (Berlim MT and Turecki G, 2007) Entre 1987 e 1997 mais de 15 definições foram encontradas em ensaios clínicos (EC). (Souery D et al., 1999). Pragmaticamente um espectro: falha em responder a um antidepressivo (AD) padrão, fracasso na troca de classes de ADs, insuficiência nas estratégias de aumento e até ausência de resposta a eletroconvulsoterapia (ECT). (Philip NS et al., 2010) Um consenso considera o fenômeno como uma refratária resposta a ensaios terapêuticos de 2 ou mais ADs de classes diferentes (com adequação na adesão, dosagem e tempo de uso) que falham em produzir a melhora clínica, ou seja, quando a intervenção adequada já foi administrada. (Greden JF, Riba MB and McInnis MG, 2011) Diversas condições devem ser aventadas antes da conclusão de uma provável resistência: subdosagem de ADs, intolerância à medicação, desagregação na relação médico-paciente, inadequada psicoeducação, pressões do cenário clínico, erro diagnóstico ou desconsideração de comorbidades, etc. (Berlim MT et al., 2007; Rush AJ et al., 2003)

1.4 MODELOS DE CLASSIFICAÇÃO DA DEPRESSÃO RESISTENTE

A DRT é classificada em diferentes modelos: 1) o formulário histórico do tratamento antidepressivo (ATHF) (1990); 2) o modelo de estadiamento de Thase e Rush (1997); 3) o modelo europeu de estadiamento (1999); 4) o modelo de estadiamento do hospital geral de Massachussets (2003) e; 5) o modelo de estadiamento de Maudsley (2009). (Ruhé HG et al., 2012) Cada modelo define mínimas doses e duração do tratamento, aumento da complexidade terapêutica e ineficácia da ECT como subgrupos de maior resistência. (McIntyre RS et al., 2014) O estadiamento correto pode melhorar a generalização dos resultados dos estudos

clínicos, assim como a prestação de cuidados. Contudo, diversas limitações metodológicas, curso da doença, presença de comorbidades psiquiátricas e clínicas e outros fatores não permitem a definição de um modelo específico, no momento atual. (Ruhé HG et al., 2012) Faltam critérios operacionais, consensuais e padronizados, além de estudos prospectivos acerca da validade dos modelos propostos. (Berlim MT et al., 2007)

1.5 FATORES DE RISCO PARA A DEPRESSÃO RESISTENTE

Muitos fatores de risco estão relacionados à fraca resposta ao tratamento (inadequado suporte familiar, desajustamento social, acontecimentos negativos, características psicóticas, abuso/dependência de substâncias, condições, estressoras, etc) mas poucos estudos investigaram as características clínicas e demográficas associadas à falha. (Bennabi D Risk et al., 2015) O reconhecimento dos subtipos de depressão (melancólica, psicótica, atípica e sazonal) representa outro elemento importante na terapêutica. (Berlim MT et al., 2007) Indivíduos com diferentes manifestações da doença podem responder de formas distintas ao tratamento. (Kennedy SH et al., 2016) Foram identificados 11 fatores (4 destes) sendo independentes para a resistência: transtorno de ansiedade comórbido, risco de suicídio corrente, falta de resposta ao primeiro AD recebido e características melancólicas. (Bennabi D Risk et al., 2015) A estratificação dos riscos (variáveis sociodemográficas [educação e etnia] e clínicas [recorrência, psicose, mais de 3 episódios e gravidade da doença]) podem contribuir para a operacionalização do manejo. (Perlis RH, 2013)

As taxas de cronicidade da depressão são de aproximadamente 20% e a DRT representa 12-20% de todos os pacientes deprimidos. (McIntyre RS et al., 2014) TRD Review 2014) (TRD 93-13) Estes apresentaram 3,8%±2,2% taxas de episódios prévios, 4,4%±3,3% anos de duração de doença, 4,7%±2,7% ensaios clínicos sem sucesso e 2,1%±0,3% uso de classes distintas ADs e custos adicionais (incapacidade) de 29-48 bilhões de dólares nos EUA. (Mrazek DA et al., 2012) Uma amostra de 90 sujeitos (TRD) e 122 pacientes (TD) em ambiente hospitalar, os com TRD impuseram custos anuais (81,5% maiores) em comparação aos pacientes com TD. (Lepine BA et al., 2012)

1.6 TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE

Os TDs são doenças heterogêneas, diferentes tratamentos têm probabilidade distintas quanto aos desfechos clínicos. (Rush AJ., et al 2006) Diversos fatores desempenham um relevante papel nos resultados: risco no uso de certos ADs, aderência, tolerabilidade, eficácia (remissão ou resposta), monitorização, fatores psicológicos e estilo de vida. (Malhi GS et al., 2013) Obter remissão, recuperar funcionalidade e saúde (física e mental) é desejável, mas sintomas residuais persistem após ensaio agudo farmacológico, contribuindo para gravidade, recaídas e mal prognose. (Judd LL et al., 2000) As metas terapêuticas mudaram ao longo dos anos: redução dos sintomas (década de 70), resposta (década de 90), remissão e funcionalidade (anos 2000), remissão funcional e qualidade de vida (2010) e, recentemente (2013), remissão cognitiva. (McIntyre RS. 2013) (McIntyre RS, Lee Y, and Mansur RB, 2015)

O manejo da DRT deve seguir passos nodais: diagnosticar corretamente a doença e comorbidades (clínicas e psiquiátricas), utilizar instrumentos de mensuração rotineiramente, identificar riscos para resistência precocemente, psicoeducar pacientes/família, utilizar intervenções baseadas em evidências, prescrever psicofármacos em doses adequadas, estabelecer aliança terapêutica, combater estigmatização, garantir aderência, em alguns casos utilizar testes farmacogenéticos, requerer supervisão em casos específicos, obter apoio com recursos tecnológicos e manter tratamento de longo prazo. (Little A. 2009; Greden JF, Riba MB and McInnis MG, 2011; Kennedy SH et al., 2016)

Há uma dezena de diretrizes com qualidade metodológica aceitável em língua inglesa (Embase, MEDLINE e PsycINFO) que diferem quanto: data de publicação, rigor metodológico, recomendações, estadiamento de intervenções, consistência das terapêuticas, ensaios clínicos subsidiários, etc. (Taylor RW et al., 2020) Diversas estratégias são comuns nas diretrizes: 1) aumento ou troca de ADs para classe diferente são chamadas de otimização (alguns fármacos podem apresentar méritos como primeira opção [tamanho de efeito e perfil de efeitos colaterais]. (Cipriani A et al., 2018); 2) combinação com antipsicóticos atípicos em baixas dose (aripiprazol, quetiapina e risperidona como mais vigorosas combinações) (Spielmans GI et al., 2013); 3) associação com outros medicamentos (lítio, T3, buspirona ou estimulantes [lisdexanfetamina]; (McIntyre RS et al., 2014) 4) uso concomitante de ADs de classes

distintas (coerente quando o AD inicial é bem sucedido; (Philip NS et al., 2010) 5) combinação com psicoterapias (terapia cognitivo-comportamental, interpessoal ou ativação comportamental); 6) neuromodulação (estimulação magnética transcraniana repetitiva, ECT, estimulação do nervo vago ou estimulação cerebral profunda); e/ou 7) tratamentos complementares e/ou alternativos (exercícios, *light therapy*, erva de São João, Ômega-3, etc), porém, muitas intervenções têm limitada eficácia, efeitos colaterais indesejáveis, custos excessivos, inacessibilidade e outras dificuldades na implementação. (APA, 2010; Konnolly KR and Tasse ME; 2011; Cleare A et al., 2015; Kennedy SH et al., 2016)

Estudos emergentes para novas terapêuticas estão se acumulando: moduladores glutamatérgicos, agentes inflamatórios, gabaérgicos, opioidérgicos, metabólicos ou oxidativos. (Millan MJ et al., 2015; Ragguett R-M, Tamura JK, and McIntyre RS, 2019) Um novo, efetivo e menos intrusivo tratamento para DRT poderia ser um avanço em aliviar o sofrimento dos pacientes e suas famílias. (Szymkowicz SM, Finnegan N, Dale RM, 2013)

2 NEUROTRANSMISSÃO GLUTAMATÉRGICA NO SNC

2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

Altas concentrações de glutamato (GLU) no cérebro (década de 1930) geraram especulações da neurofisiologia desse aminoácido (AA) proporcionando ensaios (1940) com dieta rica em glutamina (GNA) para déficits de aprendizagem e epilepsia e, nos anos 50, a elucidação da neurotransmissão glutamatérgica (NG) representou um avanço para a plasticidade sináptica. (Watkins JC, Jane DE, 2006) Hayashi (1954) injetando GLU nas artérias cerebrais de macacos provocava convulsões especulando ser este um transmissor de mamíferos, porém a validação de que receptores NMDA eram de fato sinápticos foi realizado (John Davies, 1977) em células espinhais (gato Renshaw *in vivo*) resultado de uma busca de 20 anos por evidência de serem estes AA transmissores excitatórios. (Watkins JC, Jane DE, 2006) Os sistemas de receptores foram descobertos na década de 90 por novas técnicas de biologia molecular e nos últimos anos, elucidou-se a participação dos receptores NMDA na ação de ADs e ansiolíticos. (Palucha A, Pilc A, 2007) No início do século XX, o primeiro ensaio clínico para TDM foi realizado com um antagonista NMDA (N-metil D-aspartato), a cetamina (CET). (Berman RM et al., 2000) Em 2019, a escetamina nasal (IN) foi aprovada pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Europeia de Medicina (AEM). (McIntyre RS et al., 2020)

2.2 GLUTAMATO, O INTERRUPTOR MESTRE

O GLU desempenha um papel crucial como AA excitador e ativador do sistema nervoso central (SNC) mediando a maioria da rápida transmissão excitatória do cérebro, assim como o ácido gama-aminobutírico (GABA), outro AA neurotransmissor, modula a inibição lenta. (Sanacora G, Treccani G, Popoli M, 2012) Estima-se que mais de 50% dos neurônios do cérebro podem ser glutamatérgicos. (Palucha A, Pilc A, 2007)

2.3 O CICLO GLUTAMATO-GLUTAMINA

A sinapse glutamatérgica é tripartite: neurônio pré-sináptico, neurônio pós-sináptico e astrócitos. (Hillhouse TM, Porter JH, 2015) O GLU é reciclado e regenerado em 4 fases (F): **F1**: após cascata de eventos, o GLU (fenda) é recaptado pela célula glial através de bomba de recaptção dos transportadores de AA excitatórios (EAAT). (Hashimoto K, 2009) **F2**: a enzima glutamina sintetase, no interior da célula glial, degrada o GLU em GNA; **F3**: a GNA é dispersada pela célula glial por transporte inverso e recaptada pelo neurônio glutamatérgico; **F4**: (ambiente intraneural), a GNA é convertida em GLU pela enzima glutaminase, presente nas mitocôndrias. (Hashimoto K, 2009) As células gliais não apresentam somente características estruturais, mas funcionais no metabolismo do GLU, convertendo-o em GNA. (Sanacora G et al., 2008) O GLU é armazenado nas vesículas pré-sinápticas pelo transportador vesicular de glutamato (vGLUT), estando assim, disponível para futura liberação. (Stahl SM, 2013).

2.4 TRANSPORTADORES DO GLUTAMATO

Os transportadores de GLU são: os EAAT (essenciais para a terminação da transmissão do sinal bem como para a prevenção da neurotoxicidade, pois sequestram a maioria do GLU extracelular; são classificados em 5 subtipos [EAAT1, EAAT2, EAAT3, EAAT4 e EAAT5]) e os vGLUT (divididos em 3 subtipos: vGLUT1, vGLUT2 e vGLUT3). (Hinoi E, 2005). Há evidências para um papel do GLU como mediador extracelular no sistema autócrino e/ ou parácrino (tecidos periféricos). (Hinoi E, 2005)

2.5 RECEPTORES DO GLUTAMATO

O sistema de receptores (pré e pós-sinápticos) são complexos e de 2 tipos: inotrópicos (iGLU) e metabotrópicos (mGLU). (Palucha A, Pilc A, 2007) Os mGLU são combinações duplas de G-proteínas e dividem-se em 3 tipos com 7 domínios de transmembrana: Grupo I (mGLU1 e mGLU5), Grupo II (mGLU2 e mGLU3) e Grupo III

(mGLU4, mGLU6 e mGLU8). (Palucha A, Pilc A, 2007) Os grupos II-III são autos receptores pré-sinápticos que bloqueiam a liberação do AA. (Hinoi E, 2005)

Os receptores inotrópicos são classificados em 3 tipos NMDA, AMPA (α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole propílico) e Cainato (KA) associados a canais de íons e cátions, cada grupo possuindo 4 ou 5 subtipos. (Hinoi E, 2005)

A ativação dos receptores NMDA é crucial em funções mentais por sua ação de potencialização a longo prazo. (Watkins JC, Jane DE, 2006) Representam um complexo heteromérico com 7 subunidades (NR1, NR2A-D e NR3A-B, etc ou com uma subunidade NR1 e ao menos uma NR2). (Sanacora G et al., 2008) A subunidade NR2B tem sido alvo potencial no tratamento AD. (Naughton M et al., 2014)

Os receptores AMPA mediam a rápida dessensibilização da excitação e são responsáveis pela reação inicial ao GLU na sinapse. (Sanacora G et al., 2008)

Os receptores KA são codificados por duas famílias de genes (subunidades GLUR5–7 [baixa afinidade] e subunidades KA1 e KA2 [alta afinidade]) sendo estas também sujeitas a modificação pós-transcrição e pós-tradução. (Sanacora G et al., 2008) Os receptores KA também estão associados à canais voltagem-dependente permitindo o influxo de Na⁺ na mediação rápida da transmissão excitatória. (Rasmussen KG et al., 2016)

2.6 MODULAÇÃO ALOSTÉRICA

Vários sítios alostéricos estão presentes no receptor NMDA, sendo o da fenciclidina o canal iônico do receptor. (Newport DJ et al., 2015) Receptores ionotrópicos do GLU são canais iônicos dependentes de ligantes ativados por um agonista requerendo um coagonista (glicina [GLI] ou D-serina [DS]) e bloqueados por Mg⁺⁺ (estado de repouso). (Hillhouse TM, Porter JH, 2015) A GLI é sintetizada por neurônios glicinérgicos ou pela neuroglia; a DS é sintetizada na célula glial a partir da GLI para sinapse glutamatérgica. (Hillhouse TM, Porter JH, 2015) (Sanacora G et al., 2008) Receptores ionotrópicos são permeáveis aos cátions (Na⁺ e Ca⁺) que vão despolarizar o neurônio e/ou promover cascatas de sinalização intracelular. (Hillhouse TM, Porter JH, 2015) Esse fenômeno está associado a uma série de sinais em cascata. (Sanacora G et al., 2008)

Várias ações ocorrem no processo de despolarização efetuada pelo GLU: **1)** O AA ocupa seu sítio de ligação (NMDA) de maneira simultânea a outro receptor (AMPA); **2)** GLI ou DS se ligam ao sítio coagonista removendo o tampão de Mg^{++} com desbloqueio do canal e; **3)** a abertura permite o influxo de Ca^{++} e Na^+ e o efluxo de potássio K^+ . (Newport DJ et al., 2015) A diminuição da sinalização inibitória dos interneurônios gabaérgicos por (a) bloqueio do receptor NMDA ou (b) bloqueio do receptor muscarínico M3 proporcionam um aumento da liberação de GLU dos neurônios piramidais. (Dwyer JM et al., 2013)

2.7 PREPOSIÇÃO DA CASCATA DE TRANSDUÇÃO DE SINAIS

O alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), uma grande serina/treonina quinase é onipresente e integra sinais de atividade neuronal, fatores de crescimento, energia e níveis de nutrientes para transdução e plasticidade neuronal além de outras funções celulares. (Akinfiresoye L, Tizabi Y, 2013) A desregulação do mTOR pode estar envolvida na etiologia dos TMs e doenças neurológicas. (Dwyer JM et al., 2013)

A ativação pós-sináptica (AMPA) devido ao incremento da transmissão de GLU leva à despolarização, ativação de canais de Ca^{++} e liberação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) que se liga a receptores da proteína tirosina quinase (TrkB) levando à transfosforilação e à ativação ajustante do sinal extracelular relacionado a proteína de ativação mitógena (ERK) e a proteína quinase B (Akt) suprimindo a glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3). (Naughton M et al., 2014) O mTOR é então ativado, promovendo à fosforilação dos substratos p7650 quinase (S6K) e o iniciador de translação eucariótica (4E-BP1). (Hare BD, Ghosal S, Duman RS, 2017) Assim, o aumento da transmissão GLU e indução de mTOR são cruciais para síntese de proteínas, sinaptogênese e respostas ADs. (Duman RS et al., 2012)

A CET ocasiona o aumento de dendritos maduros (tipo cogumelo) no córtex pré-frontal (CPF) e as respostas excitatórias pós-sinápticas à serotonina e a hipocretina. (Dwyer JM et al., 2013) O aumento da densidade sináptica (um complexo supramolecular) é uma das vias finais da ação da CET, resultado conjunto do estímulo da ação da proteína pré-sináptica (Synapsin), proteína de densidade pós-sináptica (PSD95) e a subunidade de receptor glutamatérgico (GluR1) proporcionando plasticidade interneural. (Naughton M et al., 2014) As mudanças nas cascatas

intracelulares de sinalização e regulação de genes levam a modificações de sinapse (número e força, variações na liberação do neurotransmissor, remodelação axonal e arquitetura dendrítica e geração de novos neurônios em algumas áreas do SNC). (Sanacora G et al., 2008)

2.8 LIMITAÇÕES DA TEORIA MONOAMINÉRGICA E O SÉCULO XXI

A segunda metade do século XX foi marcada por um modelo terapêutico centrado conceitualmente na inibição de recaptção de monoaminas. (Millan MJ et al., 2015) No início do século XXI, as limitações dessa abordagem se tornaram aparentes (baixa eficácia e demora na ação). (Zarate C et al., 2013) Apenas 50-60% dos pacientes (TDM) responderam ao primeiro AD e menos de 1/3 atingiram remissão no maior estudo aberto conhecido (Rush AJ., et al 2006)

Os efeitos da CET (rápidos, eficazes e por mecanismo distinto) representa uma das mais importantes descobertas no campo em mais de 50 anos. (Zarate C et al., 2013) Um novo paradigma (hipótese da neuroplasticidade) representa um avanço em pesquisas (novas drogas e compreensão dos TMs). (Sanacora G, Treccani G, Popoli M, 2012). O uso *off label* da CET em vários países virou um *hot topic* da psiquiatria moderna. (Rasmussen KG et al., 2016) Por fim, a escetamina IN se tornou o primeiro AD glutamatérgico disponível globalmente. (McIntyre RS et al., 2020)

Não se pode descartar outros mecanismo de ação da CET que o “bloqueio NMDA”. (Rasmussen KG et al., 2016) Suas ações podem envolver receptores colinérgicos, opióides e outros (mu, kappa e sigma). (Stahl SM, 2013).

Diferentes locais de regulação da sinapse do GLU (receptores NMDA, receptores AMPA, transportadores de GLU e receptores metabotrópicos) como alvos das drogas potenciais (dextrometorfano, AVP-786, AXS-05, REL-1017, óxido nítrico, d-cicloserina, rapastinel, apimostine, sarcosina, AV-101, eliprotil, rislenemdaz, basimglurant, NV-5138, dentre outros) torna o sistema de GLUT uma nova fronteira da psicofarmacologia. (Machado-Vieira R et al., 2009; Henter ID, Park LT, Zarate CA Jr., 2021)

3 FARMACOLOGIA DA CETAMINA

A CET é uma indutora dissociativa da anestesia, analgesia e sedação há mais de 60 anos em vários procedimentos: sedação pré e intraoperatória, anestesia (agente único), anestesia balanceada, anestesia regional, raquianestesia e analgesia pós-operatória. (Reich DL, Silvay G, 1989) (Haas DA, Harper DG, 1992) Está envolvida atualmente em ações anestésicas, analgésicas, antidepressivas e antiinflamatórias. (Zanos P et al., 2018) O nome “cetamina” é uma junção das palavras “cetona” e “amina”, duas metades de sua estrutura molecular, um composto com dualidade fascinante (descrito como neuroprotetor ou neurotóxico). (Rasmussen KG et al., 2016) Derivado da fenciclidina, foi desenvolvido (década de 1960) pelo Dr. Calvin Lee Stevens da *Wayne State University* para a Parke-Davis e utilizado em medicina (humana e veterinária) em aproximadamente 16.000 prescrições na Inglaterra em 2012. (Hillhouse TM, Porter JH, 2015)

3.1 FARMACOCINÉTICA DA CETAMINA

Com rápida solubilidade em lipídios, sua estrutura molecular (2-(0-clorofenil) - 2-metilamino ciclohexanona) possui dois enantiômeros (*S*-CET e *R*-CET) com concentrações semelhantes na preparação racêmica (1:1). (Reich DL, Silvay G, 1989) Biotransformada hepaticamente em diversos metabólitos, a norcetamina é o mais importante sendo sua desmetilação realizada pelo citocromo P450 e excretado pelos rins. (Reich DL, Silvay G, 1989) Outros metabólitos têm sido pesquisados em virtude do aumento do interesse pela substância. (Zarate CA Jr. et al., 2012) A *R, S*-CET é distribuída facilmente pelos tecidos ligada as proteínas plasmáticas (12%), incluindo o cérebro, o que facilita a transferência rápida através da barreira hematoencefálica tendo meia-vida de ~10 minutos. (Haas DA, Harper DG, 1992) Existem diversas rotas de administração de CET: IV, IM, VO, IN, epidural, subcutânea, transdérmica, intra-articular e sublingual. (Reich DL, Silvay G, 1989) A rota IV é a mais comumente usada. (Haas DA, Harper DG, 1992) Contudo, a rota SC parece tão eficaz, mas mais segura que a IV para certos procedimentos. (Jin JF et al., 2015)

3.2 FARMACODINÂMICA DA CETAMINA

Os efeitos da CET ocorrem devido à atividade do SNC mediados por diferentes mecanismos e receptores. (Reich DL, Silvey G, 1989) (Haas DA, Harper DG, 1992) É uma antagonista dos receptores NMDA com ações adicionais fracas nos receptores sigma e nos transportadores de noradrenalina, serotonina e dopamina. (Stahl SM, 2013). A analgesia parece ser mediada por receptores opióides cerebrais, espinhais e periféricos. (Haas DA, Harper DG, 1992) A afinidade por receptores opiáceos, embora controversa fornece uma teoria atraente para atividade analgésica (sítios centrais e espinhais). (Reich DL, Silvey G, 1989) Considera-se que a S-CET é mais potente no bloqueio de receptores NMDA e causa mais efeitos psicomiméticos enquanto a R-CET induz mais relaxamento, porém os estudos comparativos entre os isômeros ou ao racemato (R, S-CET) nos TM ainda são inconclusivos. (Andrade C, 2017)

3.3 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Evidências em favor do papel do GLU na fisiopatologia dos TM incluem: maiores níveis plasmáticos de GLU em pacientes com TDs, elevação anormal de neurotransmissão de GLU em áreas do sistema límbico de deprimidos, atrofia dos dendritos (hipocampo) por estresse crônico (EC), diminuição (amplitude e cinética) da corrente NMDA devido ao EC e comprometimento da potenciação de longo prazo (LTP) que facilita a depressão crônica produzida por estresse. (Bonanno G et al., 2005)

Em um modelo de estresse imprevisível crônico (CUS) em ratos, a CET demonstrou evidências diretas em inverter rapidamente o comportamento, morfologia e déficits fisiológicos do estresse por intermédio do mTOR. (Akinfiresoye L, Tizabi Y, 2011) AMPA mais CET forneceram benefícios (modelo animal de depressão [ratos]) em ~40% de redução ($p < 0,01$) na imobilidade no *forced swim test* (FST), aumento de ~26% ($p < 0,01$) na natação em FST e aumento de ~22% na preferência por sacarose ($p < 0,05$) com efeito significativo em 3 marcadores no hipocampo: ~18% de aumento do BDNF ($p < 0,01$), aumento de ~27% na sinapsina ($p < 0,01$) e aumento de ~18% mTOR ($p < 0,01$). (Li N et al., 2013)

CET subanestésica aumentou a transmissão serotoninérgica em macacos (inibição da atividade da serotonina) verificada em tomografia por emissão de pósitrons [^{11}C]-3-amino-4-(2-dimetilaminometil-fenilsulfanil) benzonitril ($[^{11}\text{C}]$ DASB) supondo que esta ação seja coexistente. (Yamamoto S et al., 2013)

A produção de energia mitocondrial de neurônios glutamatérgicos foi 26% menor em deprimidos avaliados por ressonância magnética espectroscópica com carbono-13 (^{13}C MRS) em voxels situados no córtex occipital podendo ser originada por disfunção mitocondrial ou a uma redução no input neuronal ou na força sináptica (Abdallah CG et al., 2014)

3.4 ESTUDOS DE EFICÁCIA

Berman et al. realizaram o primeiro ensaio clínico com CET IV (0,5 mg/kg) em uma pequena amostra, observando redução significativa na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) após 3 dias. (Berman RM et al., 2000) Posteriormente, foi realizado um número crescente de estudos metodologicamente refinados envolvendo aplicações IV únicas. (Diazgranados N et al., 2010; Zarate CA Jr et al., 2012; Sos P et al., 2013; Murrough JW et al., 2013) Uma revisão sistemática de 22 estudos (ensaio clínicos randomizados [ECRs] e não ECRs) envolvendo 629 participantes investigaram o papel da substância (IV 0,5 mg/kg) para depressão unipolar (UD) e depressão bipolar (DB) encontraram efeito rápido na maioria dos estudos com maior tamanho de efeito nos ECRs em 210-230 minutos pós-aplicação. (Caddy C et al., 2014) Em outra revisão sistemática, McGirr et al. investigaram a eficácia da droga (IV 0,5 mg/kg) no tratamento de episódios depressivos de 73 indivíduos em braços paralelos e 110 em desenhos cruzados (34 participantes [DB] e 149 [UD]), onde o desfecho primário foi a remissão clínica de sintomas em 24 horas, 3 dias e 7 dias versus placebo: resultados em 24h (Odds Ratio [OR] de 7,06 e número necessário para tratar [NNT]) de 5), em 3 dias (OR de 3,86 e NNT de 6) e , aos 7 dias (OR de 4 e NNT de 6). (McGirr A et al., 2015)

A estratégia de infusões repetidas de CET foi explorada na última década. (Szymkowicz SM et al. 2013) Seis infusões de 12 dias [10 pacientes (não medicados)] com DRT que responderam anteriormente a 1 dose ($\text{MADRS} \geq 50\%$) tiveram uma redução média nos escores após a última infusão de 85% (12%). (aan het Rot M et al., 2010) S-cetamina IV foi administrada a 6 pacientes deprimidos (6 infusões ao

longo de 4 semanas) para investigar a eficácia (HAMD-21: após 120 minutos de aplicação) obtendo pontuações da primeira à última medição em 5 indivíduos de 19→11, 19→10, 35→25, 22→1 e 21→2. (Segmiller F et al., 2013) Indivíduos com TDR (n=24) submetidos a até 6 infusões de CET (IV, 0,5 mg/kg, 3 vezes por semana, 12 dias) tiveram uma taxa de resposta de 70,8% com uma diminuição média (MADRS) 2 horas após a primeira infusão ($18,9 \pm 6,6$; $p < 0,001$); sustentado durante as aplicações. (Shiroma PR et al., 2014) Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de CET (IV 0,5 mg/kg) 2 e 3 vezes por semana confirmou a eficácia dos 2 regimes, com alteração média na MADRS (linha de base para dia 15, versus grupos placebo (cetamina 2 vezes por semana: $-18,4$ [SD=12,0]; placebo: $-5,7$ [SD=10,2]; $p < 0,001$; cetamina 3 vezes por semana: $-17,7$ [SD=7,3]; placebo: $-3,1$ [SD=5,7]; $p < 0,001$). (Singh JB., 2016)

3.5 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA CETAMINA

A segurança da CET é garantida há décadas em doses anestésicas (4-5 mg/kg IM) para vias aéreas, vômitos ou agitação e eficaz para 93-100% dos pacientes (1.022 casos pediátricos). (Green SM et al., 1999) Os eventos adversos mais comuns (após o uso [$\geq 20\%$]) incluem cefaleia, ansiedade, dissociação, náusea, tontura e sonolência, dissipando-se em 2 horas, enquanto os mais graves que levam à hospitalização ou tentativas de suicídio são raros. (Caddy C et al., 2014; Daly EJ et al., 2018; Memon RI., 2020) Em um pequeno número de indivíduos, a droga pode afetar temporariamente a frequência cardíaca, a pressão arterial e promover isquemia miocárdica, embora esses riscos possam ser atenuados em doses subanestésicas e seleção cuidadosa dos pacientes. (McGirr A et al., 2015; Shiroma PR et al., 2014; Reich DL et al., 1989; Jin JF et al., 2015) Os estados dissociativos (efeito colateral comum) são transitórios (~40 minutos ou até duas horas após o uso) e não estão associados a psicose persistente ou alterações de humor. (Luckenbaugh DA et al., 2014) Afirmações que a CET pode causar “dano cerebral” e afetar o trato urinário continuam sendo motivo de controvérsia. (Rasmussen KG et al., 2016) As ações antidepressivas da CET são de curta duração (dias ou semanas), porém os benefícios a longo prazo podem ser mantidos pelo uso de doses repetidas. (Murrough JW et al., 2013; Memon RI et al., 2020) Dos 158 pacientes que receberam CET, 21 (13,3%)

desistiram do estudo, em comparação com 10 (7,4%) dos 135 pacientes que receberam intervenções de controle (OR 1,95, IC 95% 0,86-4,42, $z=1,59$, $p=0,11$). (Murrough JW et al., 2013)

3.6 O USO DA CETAMINA NO TRATAMENTO DO SUICÍDIO

A taxa mundial (morte por suicídio) é de mais do que 800.000 mortes anuais, cifras subestimadas. (WHO et al., 2014) A suicidabilidade é manifestação de diversos TM, (especialmente TDs), talvez a via mais importante para entender esse comportamento. (APA et al., 2013) É a culminação de miríade de fatores: vontade, intenção, impulsividade, agressão, desesperança, genética, predisposição, julgamento, maturidade emocional e circunstâncias sociais. (Rajkumar R et al., 2015)

Avanços na psicofarmacologia são cruciais para superação do suicídio mundial. (Miret M et al., 2013) Embora, os efeitos antissuicidas sejam relatados com alguns psicofármacos, estes parecem ocorrer apenas durante a terapia de longa duração. (Z Rihmer and X Gonda, 2013) A farmacoterapia para ideação/comportamento suicida é limitada (lítio, antipsicóticos atípicos [clozapina e quetiapina], ADs e anticonvulsivantes [divalproato ou carbamazepina] para condições clínicas distintas. (Rajkumar R et al., 2015)

Existem diversas necessidades atuais no desenvolvimento de pesquisas quanto a esses medicamentos: custos de desenvolvimento (13 anos, 1 bilhão de dólares), medicamentos genéricos, hostilidade social contra a farmacêutica (especialmente a psiquiatria), estigma, retirada de grandes companhias de pesquisas para o SNC, etc. (Miret M et al., 2013) Até a década passada nenhum fármaco específico tinha sido aprovado para ideação suicida. (Ballard ED et al., 2014) Contudo (2019), o FDA e a EMA aprovaram a escetamina IN para esse propósito e para DRT. (Witt K et al, 2020)

Cérebros post-mortem de indivíduos suicidas apresentam hipotéticas disfunções glutamatérgicas (downregulation: receptores NMDA globalmente no SNC e upregulation: receptores AMPA no núcleo caudado). (Furczyk K., 2013). Vinte e seis pacientes (DRT) receberam CET IV (0,5 mg/kg) em repetidas infusões aonde ítems (eu morrer [IAT], escores do BSI e da MADRS) mensuraram suicidabilidade 2-24 horas

pré e pós-infusão com redução dos itens da MADRS (em média 2,08 [P<001; d=1,37]) e IAT (P<0,03; d=1,36) sendo que posteriormente, 9 pacientes receberam (12 dias, 3 vezes por semana, novas aplicações com redução de 2,09 (P<001; d=2,42) na MADRS. (Price RB et al., 2009) Uma RS selecionou 15 estudos independentes (572 indivíduos) com transtornos afetivos que receberam predominantemente CET-IV (0,5 mg/kg, dose única, 30-45 minutos) demonstrando: 4 horas após (redução significativa nos escores de ideação suicida, diferença média padronizada de -0,51, IC 95% [-1,00, -0,03]) que persistiu até 72 horas após a infusão, pontos de tempo entre 12 e 24 horas (diferença média padronizada de -0,63, IC 95% [-0,99,-0,26] e entre 24 e 72 horas (diferença média padronizada de -0,57, IC 95% [-0,99,-0,14]) concluindo que uma única infusão pode ter um impacto benéfico de curto prazo (até 72 horas) em pensamentos suicidas. (Witt K et al, 2020)

3.7 CETAMINA INTRAMUSCULAR NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Diversas vias de administração vem sendo investigadas: oral (VO), subcutânea (SC) e IM. (McIntyre RS et al., 2021; Lapidus KA et al., 2014; Arabzadeh S et al., 2018; Cavenaghi VB et al., 2021) As rotas mais comuns de uso por clínicas nos EUA são IV (65,2%) e IM (34,8%). (Mathai DS et al., 2022)

Com biodisponibilidade de 93%, a concentração plasmática de cetamina IM é linear (mg/kg). (Grant IS et al., 1981; Loo CK et al., 2016) Uma mulher com TDM e câncer de ovário metastático apresentou remissão rápida (MADRS<7) 1h após receber 1 mg/kg de CET IM. (Zanicotti CG et al., 2012) A mesma dosagem repetida por 10 meses (1x/semana) manteve os escores da MADRS baixos ao longo do período (Zanicotti CG et al., 2013) Em 2 casos (BD) com risco de suicídio, 4 aplicações de CET IM (0,75 mg) a cada 2 dias, produziu redução de 75,5%-83,3%-85,7% (caso 1) e 71,4%-77,2%-60,8% (caso 2) no BDI, BAI e BSI, respectivamente. (Cigognini MA, Moreno RA, 2017) Vinte e sete indivíduos em 3 grupos paralelos (9 sujeitos cada) receberam CET IM e IV (G1 = 0,5 mg/kg IV, G2 = 0,5 mg/kg IM e G3 = 0,25 mg/kg IM) com a HAM-D reduzida em 58,86%, 60,29% e 57,36%, respectivamente. (Chilukuri H et al., 2014) A CET IM obteve uma resposta antissuicida semelhante à potente ECT em 6-9 sessões por 3 semanas. (Kheirabadi D et al., 2020)

4 JUSTIFICATIVA

A eficácia antidepressiva da CET IM pode oferecer várias vantagens: menor custo (CET IN), menos desconforto, facilidade de administração e menor dependência da equipe assistencial (CET IV). A segurança e tolerabilidade desta via podem proporcionar maior acessibilidade e representar um coadjuvante no tratamento da DRT e redução do risco de suicídio.

Contudo, os estudos acerca da via IM são escassos e apresentam deficiências metodológicas importantes: amostras incipientes, estudos abertos, administração de poucas doses, desfechos subjetivos, não comparação com substâncias ativas, doses variadas, estudos de caso, etc. (Zanicotti CG et al., 2012; Zanicotti CG et al., 2013; Cigognini MA, Moreno RA, 2017; Chilukuri H et al., 2014; Harihar H et al., 2013)

5 OBJETIVOS DO ESTUDO

O principal objetivo desse estudo foi comparar a eficácia da CET-IM (0,75 mg/kg) com terapêutica ativa (escitalopram 15 mg e aripiprazol 5 mg) no tratamento agudo (1 mês) e de manutenção (6 meses). Outros objetivos incluem a avaliação da segurança e tolerabilidade da substância experimental testada durante as fases da pesquisa assim como avaliar o efeito da CET-IM em outros desfechos (risco de suicídio, pensamentos disfuncionais, funcionalidade, qualidade de vida e alterações neuropsicológicas).

6 HIPÓTESE DO ESTUDO

A principal hipótese deste estudo é que a CET IM apresenta eficácia semelhante comparativamente ao tratamento ativo (escitalopram e aripiprazol) em pacientes com DRT.

7 METODOLOGIA

7.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo comparativo de grupos paralelos, randomizado e duplo-cego envolvendo como intervenção experimental uma substância antidepressiva. O grupo experimental (GE) usou a CET IM 0,75 mg/kg, placebo VO (manhã e noite) e o grupo controle (GC) usou tratamento ativo VO (escitalopram 15 mg [manhã] e aripiprazol 5 mg [noite]) e placebo IM (soro fisiológico [SF]). O estudo foi realizado pelo Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) em conjunto com o Núcleo de Pesquisa em Saúde da Mente (NUPE) no Vale do Itajaí (equipe local), Santa Catarina, Brasil. A pesquisa foi intitulada projeto KETAMIM e está registrada sob o nº NCT04234776 no www.ClinicalTrials.gov. Seu racional e desenho foram publicados em um periódico durante a consecução. (Cigognini MA et al., 2022) As fases do estudo e os aspectos metodológicos atendem as recomendações do CONSORT (Consolidated Standard of Reporting Trials) e das diretrizes do Guia de Boas Práticas Clínicas (GCP) (Moher D, Schulz KF, Altman DG; 2001) (European Medicines Agency, 2018)

O estudo teve 5 fases: divulgação (F0): pacientes encaminhados por profissionais de saúde, comunicados na imprensa ou mídia online; pré-tratamento (F1): ~2 semanas para a avaliação dos candidatos para entrada no estudo; (3) ensaio terapêutico (FII): 4 semanas para uso de CET ou SF IM 3 vezes por semana ou de tratamento ativo e placebos orais diários, caracterizando o tratamento agudo da doença; (4) manutenção (FIII): 24 semanas para uso semanal de CET IM e tratamento padrão e respectivos placebos; pós-tratamento (FIV): 4 semanas para avaliação de pacientes após uso de CET, havendo a manutenção do tratamento ativo ou placebos (orais). Um total de 23 pacientes com TRD (≥ 2 ensaios falhos usando AD, mais ECT como alternativa ou não) de intensidade moderada-grave a partir de avaliação clínica realizada por psiquiatra [de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5)] e o diagnóstico confirmado pela versão portuguesa da entrevista clínica do DSM-IV, foram recrutados. (Del-Ben CM et al., 2001) Os pacientes foram randomizados (lista gerada por computador) para uma das

duas intervenções (proporção 1:1), GE ou GC. (Schulz KF, Grimes DA et al). Uma enfermeira administrou CET ou SF IM, placebos ou o tratamento ativo, respectivamente.

7.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Crériterios de inclusáo: residentes no vale do Itajaí (Santa Catarina, Brasil); adultos (18-40 anos) com diagnóstico primário de TRD (definida como falha de 2-5 ensaios com AD, incluindo ou não ECT) com base na avaliação clínica (entrevista psiquiátrica) e confirmado pelo SCID-IV (versão de pesquisa; doença de intensidade moderada-grave [pontuação ≥ 14 na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, 17 itens HAM-D]); sem sintomas psicóticos; sem risco iminente de suicídio (conforme indicado pela avaliação clínica) e/ou homicídio; com transtornos de ansiedade (secundários); com comorbidades clínicas compensadas e; alfabetizado e capaz de compreender as tarefas solicitadas (Hamilton M, 1960). Pacientes e/ou responsáveis legais foram cientes da natureza do estudo e deram consentimento assinando (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido [TCLE]). Todos os pacientes foram submetidos a exame físico e neurológico, testes laboratoriais e eletrocardiograma (ECG) para verificar suas comorbidades clínicas e/ou condições não compensadas. **Crériterios de exclusáo:** indivíduos com risco de suicídio iminente; transtornos do espectro bipolar ou outras condições psiquiátricas primárias; dependência de substâncias psicoativas no último ano; déficit intelectual; alergia à cetamina; e glaucoma. As mulheres férteis tiveram de estar em uso de método de controle da natalidade (anticoncepcional oral e/ou preservativo [único item não seguido do GCP]). Em caso de dúvida clínica em relação à gravidez, o hormônio beta-gonadotrofina coriônico humano (β HCG) seria solicitado. As pacientes que engravidassem durante o estudo seriam excluídas e encaminhadas para atendimento obstétrico. O período de eliminação da medicação necessário antes da visita 0 foi de 1 semana para antipsicóticos, AD [exceto fluoxetina (4 semanas)] e para estabilizadores de humor. Nenhuma outra medicação psiquiátrica foi permitida durante o estudo, exceto Lorazepam e Zolpidem.

7.3 INSTRUMENTOS DE MENSURAÇÃO

O estudo utilizou como instrumentos de mensuração (resumo na Tabela 1):

7.3.1 Avaliação clínica: Conjuntamente com a anamnese psiquiátrica, para coleta de dados sociodemográficos e clínicos, foi utilizada a entrevista padronizada da Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB). Dados complementares foram adicionados: confirmação da DRT, perfil dos episódios depressivos, especificadores do episódio atual (conforme DSM-5), comorbidades psiquiátricas, tentativas prévias de suicídio, histórico de abuso físico e/ou sexual e hospitalizações psiquiátricas prévias. Exames clínicos foram solicitados (albumina, ácido fólico, vitamina B12, cálcio, TSH, T4, calcitonina, vitamina D, fosfatase alcalina, creatina, ferro sérico, ferritina, transferrina, TGO, TGP, GGT, reticulócitos, fósforo, TPA, magnésio, ureia e ECG). Também foi realizada avaliação física geral (altura, peso, PA, pulso, temperatura, ectoscopia, pele e anexos, cabeça e pescoço, abdômen e sistemas cardiovascular e respiratório) e neurológica (equilíbrio dinâmico e estático, motricidade voluntária, tono muscular, coordenação, reflexos, sensibilidade e nervos cranianos).

7.3.2 Entrevista diagnóstica: o diagnóstico dos indivíduos arrolados para o estudo foi realizado por entrevista médica e confirmado através da Entrevista Clínica Estruturada para transtornos do Eixo I do DSM-IV (SCID-IV) modificada para os critérios e especificadores do DSM-5. (First et al, 2002) (APA, 2013)

7.3.3 Escala de avaliação de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS): (71) Escala breve, heteroavaliativa, relevante quanto ao TDM, possui sensibilidade e acurácia em estimar mudanças efetuadas por tratamento farmacológico. (Montgomery SA, Asberg M, 1979) Auxilia na detecção de alterações do humor, sintomas somáticos e aspectos cognitivos requerendo clínicos treinados com os seguintes pontos de corte: remissão (0-8), sintomas leves (9-17), sintomas moderados (18-34) e sintomas graves (>35). (Gorenstein C, Wang Y-P, Hungerbuhler I, 2016) Tem sido utilizada na avaliação do desfecho primário de muitos ensaios clínicos no mundo assim como em ECRs com CET. (Santen G, Danhof M, Pasqua OD, 2009) (McGirr A et al., 2015) Possui estudo de confiabilidade e validade no Brasil (Fernandes F et al., 2019). Foi aplicada para mensurar o desfecho primário 3x por semana no primeiro mês (FII), 1x por semana por 6 meses (FIII) e 1x por semana (FIV) por 1 mês.

7.3.4 Escala de depressão de Hamilton (HAM-D): Escala multidimensional e heteroavaliativa utilizada por um observador com itens de 0-4 e escore total de 50 (18 e 59 anos) que identifica a intensidade dos sintomas depressivos em indivíduos com algum tipo de transtorno de humor. (Hamilton M, 1960) A versão da HAM-D mais utilizada é composta por 17 itens, é considerada como “padrão-ouro” entre estas escalas sendo amplamente utilizada em ensaios com psicofármacos. (Gorenstein C, Wang Y-P, Hungerbuhler I, 2016) Traduzida, adaptada e investigada quanto as propriedades psicométricas em nosso meio. (Freire MA et al., 2014) (Carneiro AM, Fernandes F, Moreno RA, 2015) Também tem sido utilizada em diversos ECs com a CET. (Caddy C et al., 2014) Aplicada 1x vez em FI para avaliar a gravidade dos sintomas, 3x por semana durante 1 mês (FII), 1x por semana por 6 meses (FIII) e 1x por semana (FIV) por 1 mês.

7.3.5 Escala de impressão clínica global (GCI): instrumento muito utilizado em psiquiatria por auxiliar para avaliar o desfecho com outras escalas. (Busner J. Targum SD, 2007) Mensura a melhora global da doença e eficácia do tratamento através de subescalas (gravidade da doença [estado atual da doença] e melhora global [melhora ou piora em relação ao início do tratamento]) com pontuações em ambas de 1-7 (0, se não avaliado) onde valores mais altos indicam intensidade. (Forkmann T et al., 2011) Autores brasileiros validaram uma versão em português para esquizofrenia. (Lima MS et al., 2007) Aplicada 3x por semana por 1 mês (FII), 1x por semana por 6 meses (FIII) e 1x semana (FIV).

7.3.6 Escala de pensamentos depressivos (EPD): avalia distorções de pensamentos em deprimidos (26 itens, 3 opções de respostas) sendo destinada a adultos (18-59 anos) e administrada em no máximo 20 minutos. (Carneiro AM, Baptista MN, 2012) (Carneiro AM, Baptista MN, Moreno RA, Adriana 2014) Aplicada na V-1, V11 e V39 para avaliar as distorções do pensamento.

7.3.7 Sinas vitais (SV): oximetria de pulso (OX), monitorização cardíaca (ECG), frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) foram verificados continuamente (por 2h) por métodos não invasivos. Seus registros ocorreram 15 minutos antes das aplicações, 1h e 2h depois. Os SV foram monitorados 3x por semana no 1º mês (FII) e 1x semana (FIII) após cada aplicação.

7.3.8 Escala de avaliação de efeitos colaterais de Udvalg Kliniske Undersoegelser (UKU-SERS): escala para avaliação de efeitos colaterais

medicamentosos com grupos de efeitos (psíquicos, neurológicos e autonômicos) aonde cada item avalia a intensidade do sintoma 0-3 (ausente a grave), a relação com a medicação em uso (improvável, possível e provável), a interferência dos efeitos colaterais na performance do paciente (0-3, julgados pelo avaliador e pelo paciente) e a consequência da interferência (0-3). (Lingjaerde O et al., 1987) É amplamente utilizada em estudos que envolvem o processo terapêutico com psicofármacos. (Gorenstein C, Andrade L, Zuardi A, 2000) Bons delineamentos de estudos requerem apropriada padronização para medidas de efeitos colaterais. (Gruwez B et al., 2004) O instrumento foi aplicado 3x/semana no 1º mês (FII) e 1x/semana (FIII) cerca de 1h após as injeções (79)

7.3.9 Escala clínica dos sintomas dissociativos (CADSS): instrumento utilizado para mensurar dissociação através de 27 itens (19 classificados pelo paciente e 8 pelo observador). (Bremner JD et al., 1998) Esta escala fornece uma medida dos efeitos dissociativos da CET. (Luckenbaugh DA et al., 2014) Foi aplicada 3x por semana no 1º mês (FII) e 1x por semana durante 6 meses (FIII), ~1 h após as injeções.

7.3.10 Escala de mania de Young (YMRS): padrão-ouro na detecção de sintomas maníacos, é um instrumento de rápida e simples aplicação. (Gorenstein C, Wang Y-P, Hungerbuhler I, 2016) Apresenta 11 pontos dos sintomas centrais (episódio maníaco) mensurando sua presença e intensidade (pontuação 0-4 [ausência até manifestação mais intensa]) com escores de 0 a 58. (Young RC et al, 1978) Foi traduzida, adaptada, modificada e validada para nossa língua como Escala de Avaliação de Mania de Young modificada (EAM-m) com uma medida total da gravidade de: mínimo (9), leve (20-25), moderado (26-37) e grave (a partir de 38) aonde escores <8 representam remissão. (Gorenstein C, Wang Y-P, Hungerbuhler I, 2016) Uma curva ROC (*Roc Operacional Curve*) foi realizada para determinar a gravidade ótima comparada a CGI-BP. (Lukasiewicz M et al., 2013) Utilizada para avaliar sintomas maníacos decorrentes dos medicamentos utilizados na pesquisa, foi aplicada 3x/semana no 1º mês (FII) e 1x/semana por 6 meses (FIII), ~1 h após as injeções (78).

7.3.11 Escala breve de avaliação psiquiátrica (BPRS): utilizada para mensurar mudanças em pacientes psiquiátricos e descrever as principais características dos sintomas, com o tempo recebeu novos itens, âncoras e alterações operacionais; no Brasil são utilizados 18 itens com escores de 0-6. (Overall JE, Gorham DR, 1962)

(Gorenstein C, Wang Y-P, Hungerbuhler I, 2016) O subitem 12 (presença de sintomas alucinatorios [0-6; nenhum sintoma até a gravidade máxima]) foi utilizado para detectar sintomas psicóticos decorrentes do uso da CET. Foi aplicada 3x/semana por 1 mês (FII) e 1x/semana (FIII), ~1 h após as injeções. (79).

7.3.12 Escala de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde, versão breve (WHOQOL-Bref): instrumento genérico e auto avaliativo de qualidade de vida (QV) com 26 perguntas, 2 (saúde geral) e 24 (divididas em 4 domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente). (Fleck MP et al, 2000) Tem sido cada vez mais utilizada como medida de desfecho em ECs, estudos de efetividade e avaliação de tecnologias em saúde. (Cruz LN et al., 2011) A QV tem se caracterizando como uma potencial mediadora da remissão sintomatológica em deprimidos. (Jha MK et al., 2016) Esta escala foi aplicada em V-1, V12, e V-35.

7.3.13 Escala de incapacidade de Sheehan (SDS): questionário de 3 itens que avaliam o comprometimento funcional e incapacidade (trabalho/escola, vida social e vida familiar/responsabilidades domésticas) aonde cada item possui 10 subitens que computam o valor de 30 (maior grau de comprometimento) e também avalia dias perdidos (escola ou trabalho) e os dias considerados pouco produtivos. (Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA., 1996) O paciente realiza a pontuação em uma métrica analógica como não em todos (0), levemente (1–3), moderadamente (4–6), marcadamente (7–9) ou extremamente (10). A remissão funcional na SDS é considerada a partir do escore total ≤ 6 e de escores nas subescalas ≤ 2 , o tratamento monitorado pode minimizar as deficiências da perda da funcionalidade. (Sheehan DV et al., 2017) Esta escala foi aplicada em V-1, V12 e V35.

7.3.14 Avaliação neuropsicológica: os seguintes testes neuropsicológicos foram aplicados em F0 e após a conclusão da FIII para avaliar as alterações resultantes dos tratamentos: Dígitos (subteste da Escala de Inteligência Wechsler): mede a capacidade de atenção e memória de trabalho; Wisconsin Card Sorting Test-64: objetiva avaliar a flexibilidade mental e capacidade de formar conceitos abstratos em situações de rápida mudança; Stroop Color-Word Test (Regard M, 1988): analisa a manutenção de controle inibitório, a partir da supressão da resposta usual em favor de uma resposta incomum; Escala Abreviada de Inteligência Wechsler (WASI): a soma de os resultados brutos dos subtestes convertidos em resultados ponderados de acordo com a idade do indivíduo forneceu o QI dos pacientes (Wechsler D, 1999);

Teste de Fluência Verbal: mensurou a capacidade de produzir espontaneamente palavras sob restrição semântica e controle mental (Spreen O, Strauss E, 1998); Figura Complexa de Rey analisou a capacidade visual-construtiva, a capacidade de planejar e estratégias de resolução de problemas (Rey A, 1998/1999) e; Trail Making Test: seu objetivo foi avaliar a atenção alternada.

Tabela 1 - Medidas de desfecho ao longo do tempo

ESCALAS	Linha de base	FI	Final da FI	FII	Final da FII	FIII	FIV
SCID	x						
MADRS		x		x		x	x
HAM-D	x	x		x		x	x
CGI-S	x	x		x		x	x
EPD	x		x		x		
Exame físico	x						
Exames clínicos e ECG	x						
SV		x		x		x	
UKU-SERS		x		x		x	
BPRS-12		x		x		x	
CADSS		x		x		x	
YOUNG		x		x		x	
WHOQOL-Bref							
SDS	x		x		x		x
Testes neuropsicológicos	x				x		

SCID: Structured Clinical Interview for DSM Disorders; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; HAM-D: Hamilton Depression Scale; CGI-S: Clinical Global Impression - Severity; DTS: Depressed Thoughts Scale; VS: Vital Signs; UKU-SERS: Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale; BPRS-12: Brief Psychiatric Rating Scale; CADSS: Clinician-Administered Dissociative States Scale; YOUNG: Young Mania Rating Scale; WHOQOL: World Health Organization Quality-of-Life scale; SDS: Sheehan Disability Scale.

7.4 CRITÉRIOS DE DESFECHO CLÍNICO

7.4.1 Desfechos de evolução clínica: atendimentos em pronto-socorro, tentativas de suicídio, internações psiquiátricas, virada maníaca, agressividade e/ou outras manifestações clínicas relevantes foram consideradas como desfechos de observação ao longo do estudo.

7.4.2 Definição do curso clínico: baseados no desfecho primário, foram considerados como critérios de **1) não resposta** (redução $\leq 25\%$ nos escores da MADRS a partir da linha de base apropriada do episódio índice); **2) resposta parcial** (redução $\geq 25\%$ e $< 50\%$ na linha de base da MADRS); **3 resposta** (redução $\geq 50\%$ dos escores na MADRS); **4) remissão** (escores da MADRS ≤ 10 da linha de base); **5) remissão sustentada** (pelo menos 8 semanas de remissão); e **6)**

recaída/recorrência (retorno dos critérios da síndrome completa do episódio depressivo, seguindo-se a uma remissão de qualquer duração, ou piora com pontuação que coloque o paciente com percentagem de melhora menor que 75% aos escores de inclusão no estudo). (Nierenberg AA, DeCecco LM, 2001) (Riedel M et al., 2010)

7.5 RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO

A randomização foi gerada por um programa de computador e equilibrada em blocos permutados aleatoriamente e estratificada para a amostra receber CET IM ou tratamento ativo na proporção de 1:1. (Schulz KF, Grimes DA, 2002)

7.6 INTERVENÇÃO

Foram formados 2 grupos: GE e GC. O GE recebeu dextrocetamina cloralhidrato IM (0,75 mg/kg) mais 2 comprimidos de placebo VO (um de manhã e outro à noite). O GC recebeu SF IM e tratamento ativo para TRD: escitalopram 15 mg (manhã) ou aripiprazol 5 mg (noite). As injeções foram aplicadas alternadamente nos glúteos (quadrantes superiores externos). Por 4 semanas (1 mês), as mensurações e aplicações ocorreram nas segundas, quartas e sextas-feiras (total de 12). Nos 6 meses seguintes, as intervenções foram semanalmente (total de 24). Por 4 semanas (1 mês) os participantes foram monitorados semanalmente e recebendo comprimidos VO (tratamento ativo ou placebo). **Parâmetros de segurança:** Os SV foram monitorados continuamente (até 2h após-aplicação): OX digital, FC, FR, PA e ECG. Pressão anormal foi definida como baixa <90/60 mmHg e alta >140/90 mmHg. A FC anormal foi definida como <60 ou >100 bpm. A FC anormal foi definida como <10 ciclos/min ou >20 ciclos/min. A baixa saturação de oxigênio foi definida como <95%. Sintomas colaterais como náuseas e vômitos foram tratados com ondansetrona 8 mg SL. Indivíduos que apresentassem episódios de ansiedade, alucinações ou efeitos dissociativos intensos receberam clonazepam SL 0,25 mg. Um serviço de emergência (Confederação Nacional das Cooperativas Médicas [UNIMED]) foi contratado para casos de eventos como arritmia cardíaca, hipertensão prolongada, etc. Os pacientes foram colocados em observação em um local tranquilo e confortável e liberados 2h após acompanhados por um adulto competente. **Equipe local:** os avaliadores dos

desfechos foram psicólogos pós-graduados (*latu sensu*) com no mínimo 2 anos de experiência clínica no atendimento de pacientes com transtornos de humor e que receberam treinamento e calibração para o uso dos instrumentos de mensuração realizado pela equipe PROGRUDA do IPq-HC-FMUSP.

7.7 CEGAMENTO

Os pesquisadores que realizam o acompanhamento clínico e medidas de mensuração foram cegados assim como os participantes do estudo. Uma enfermeira, não envolvida na coleta de dados, distribuiu medicamentos e aplicou as injeções de acordo com a randomização.

7.8 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi calculado com base em um ECR similar (Singh JB et al., 2016). Assumiu-se um poder estatístico de 90% com um efeito mínimo significativo de 0,5 (d de Cohen) e alfa 5%, sendo necessários um total de 88 sujeitos (44 no GE e 44 no CG). Dado se tratar de um estudo de longa duração, uma taxa de abandono de 10-20% foi considerada, ou seja, a amostra desejada foi de 106 sujeitos (53 no GE e 53 no GC).

7.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises foram realizadas no SPSS. Variáveis específicas e sociodemográficas foram expressas de forma geral e entre os grupos de intervenção em termos de frequências absolutas, médias, medianas, desvio padrão e intervalo de confiança de 95%. Variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste T-student ou U-Mann Whitney de acordo com sua distribuição e as qualitativas pelo teste X^2 , sendo a normalidade da distribuição avaliadas pelo teste de Shapiro Wilk e técnicas de exploração visuais. A ANOVA de medidas repetidas (duas vias) foi aplicada, considerando o efeito temporal das visitas (V0-Vfinal) e da intervenção (GE x GC). Na identificação de efeito de interação significativa, medidas repetidas unidirecionais como o teste ANOVA ou sua alternativa não paramétrica (teste de Friedmann) foi utilizado para verificar se o efeito era independente do tratamento. Tabelas de

contingência e testes X^2 foram aplicados para comparar respondedores e não respondedores na intervenção dos grupos. A análise usando a intenção de tratar (ITT) foi empregada para avaliar a definição do curso clínico (Soares I, Carneiro AV, 2002). Os SV foram avaliados usando duas ANOVAs de medidas repetidas (bidirecional), a primeira considerando a efeito da intervenção imediatamente (3 avaliações/visita) e a segunda, avaliando o efeito da intervenção e SV ao longo do tempo (tratamento agudo e de manutenção). O nível de significância geral adotado foi de 0,05 para determinar os efeitos da intervenção ao longo do estudo (desfecho principal e secundários).

7.10 RAZÕES PARA A INTERRUPÇÃO DO ESTUDO

Indivíduos que atenderam um ou mais dos critérios abaixo foram retirados do estudo:

- 1) Intolerância a medicamentos;
- 2) Resultados anormais em exames laboratoriais;
- 3) Evento adverso grave;

Os itens acima mencionados foram considerados individualmente pela equipe de acordo com critérios médicos. Hipertensão arterial persistente, alergias graves, arritmias cardíacas ou agravamento de doenças pré-existentes, entre outros, foram verificados. Virada maníaca, iminente risco de suicídio, tentativa de suicídio, sintomas psicótico graves, agressividade, etc foram considerados.

- 4) Recaída ou falta de resposta nas Fases II ou III;

Falta de resposta foi definida como redução ou manutenção de pontuações na escala índice de $\leq 25\%$, e recaída a obtenção de pontuações $< 50\%$ em indivíduos que alcançaram remissão ou resposta durante o estudo.

- 5) Duas visitas consecutivas perdidas ou 3 intercaladas;
- 6) Retirada do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os pacientes que descontinuaram o estudo foram orientados para dar seguimento ao tratamento psiquiátrico ambulatorial.

7.11 ASPECTOS ÉTICOS

Houve a garantia que a relação risco/benefício fosse favorável e possibilidades de intervenção mediante randomização para os participantes. Os sujeitos incluídos deram anuência por escrito ao TCLE. O projeto de pesquisa foi elaborado seguindo as diretrizes da Declaração de Helsinque (World Medical Association, 2013). O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos do Hospital das Clínicas da FMUSP (Cappesq) número 2.530.851.

8 RESULTADOS

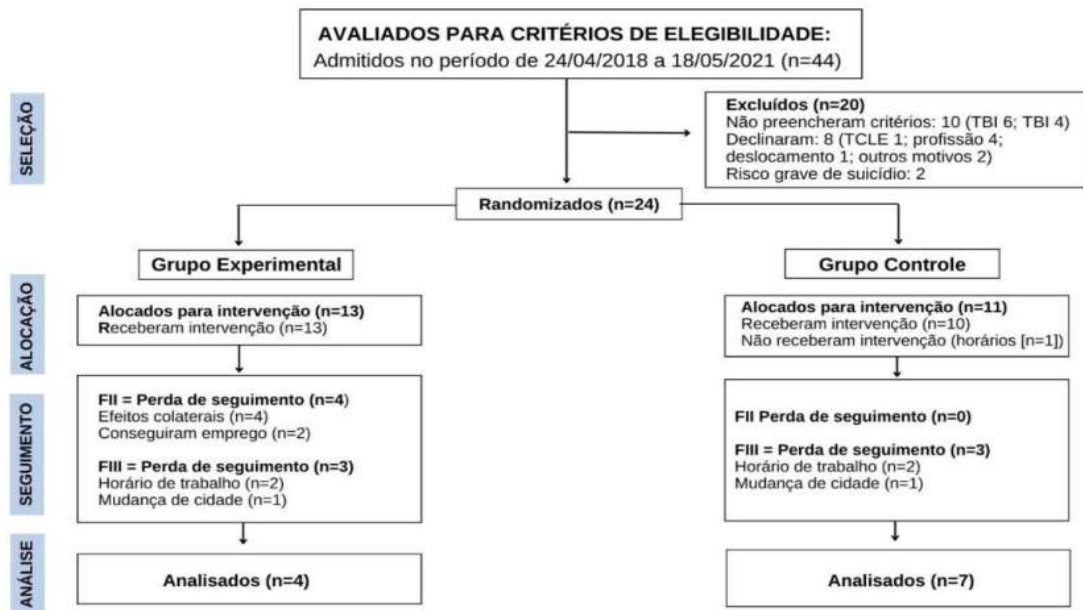
8.1 PARTICIPANTES

Duzentos e vinte e um voluntários estabeleceram contato com a equipe de pesquisa. Após triagem telefônica, devido aos critérios de exclusão, um número menor foi alocado para entrevista. Foram admitidos 44 voluntários para primeira avaliação entre 24/04/2018 a 18/05/2021.

Foram excluídos 6 por diagnóstico de TBI, 4 por TBII e 1 por não concordar com os termos do TCLE. Dois pacientes apresentaram ideação suicida grave e foram referendados (urgência) para seus médicos assistentes. Dos que receberam diagnóstico de DRT (moderada a grave), 4 desistiram por dificuldades profissionais, 1 em virtude de problemas com deslocamento e 2 por outros motivos. Destes, 24 foram selecionados e randomizados.

Foram alocados 13 participantes para o GE e 11 para o GC. Dos indivíduos no GE, todos receberam ao menos uma intervenção, enquanto no GC, 1 não realizou nenhuma aplicação, pois abandonou o estudo (não se adaptou aos horários). Concluíram todas as fases 4 indivíduos (30,8%) do GE e 7 (70%) do GC. O Fluxograma utilizado para o progresso das fases da pesquisa se encontra na Figura 1 (Moher D et al; 2012).

Figura 1 – Fluxograma de triagem, randomização e alocação de voluntários:



A amostra está dividida em 16 mulheres (70%) e 7 homens (30%) com idades entre 18 e 40 anos (média 31, $\pm 6,5$ anos). Dos 23 indivíduos em estudo, 15 (65%) eram solteiros, 16 (70%) de pele branca, 15 (65%) empregados, instruídos (média 14,6, $\pm 3,7$ anos), católicas ou sem religião (aproximadamente 30% cada) e com renda média de 570,23 dólares de salário. Quanto as características clínicas, 13 pacientes (57%) tiveram episódios recorrentes, 15 (65%) não tiveram especificador do episódio e 9 (39%) sem diagnóstico secundário. A maior parte (no mínimo 83%) dos indivíduos não tinham histórico de abuso físico, sexual ou internação psiquiátrica, e mais que a metade, 12 indivíduos (52%), nunca tentaram o suicídio (Tabela 2).

A randomização se mostrou equilibrada em virtude das semelhanças entre as características demográficas e clínicas dos grupos estudados conforme a Tabela 2.

Tabela 2 – Características sociodemográficas e clínicas da amostra estudada:

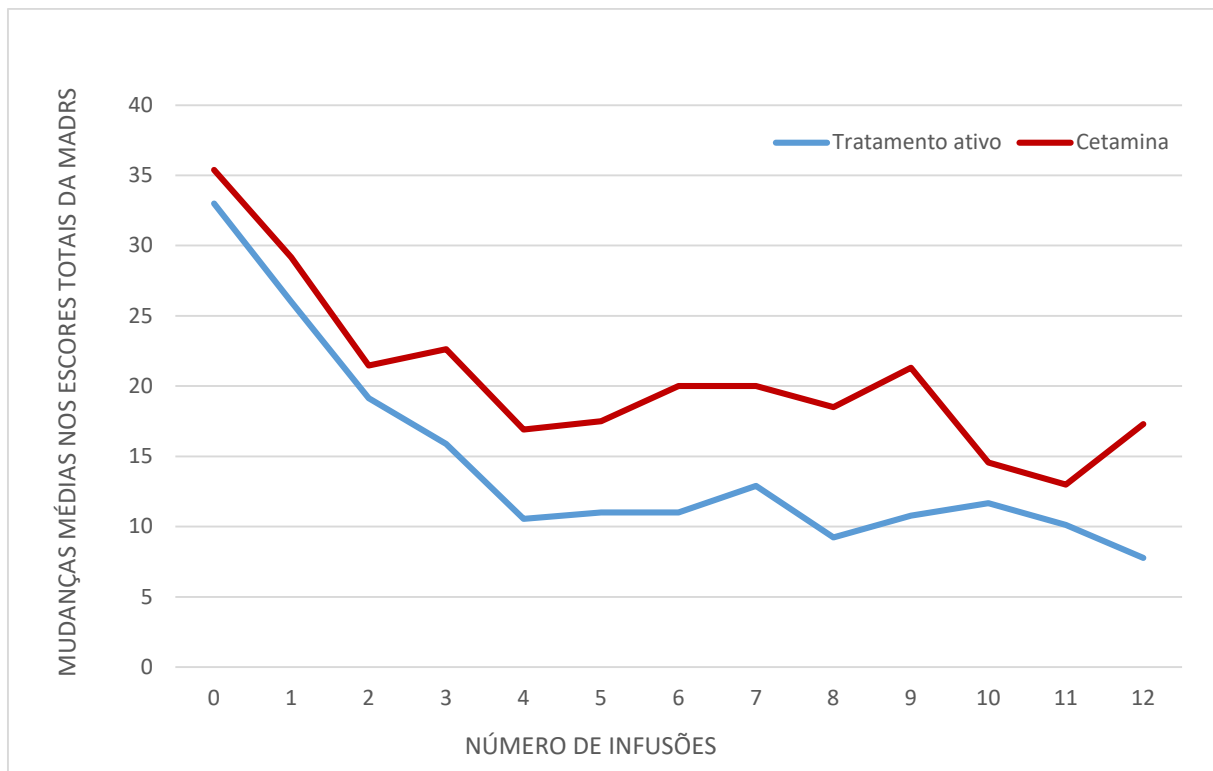
Variáveis quantitativas		Tratamento ativo		Cetamina		Total		U	p-valor
		Média	DP	Média	DP	Média	DP		
IDADE		31,2	8,0	30,9	5,5	31,0	6,5	71	0,733
ESCOLARIDADE		14,7	4,1	14,6	3,6	14,6	3,7	62	0,875
RENDA (dólares)		2359	2049	3377	3352	2935	2848	59	0,732
Variáveis categóricas		N	%	N	%	N	%	X2	p-valor
SEXO	Feminino	8	50,0	8	50,0	16	69,6	0,91	0,340
	Masculino	2	28,6	5	71,4	7	30,4		
ESTADO CIVIL	Solteiro	6	40,0	9	60,0	15	65,2	2,93	0,403
	Casado	4	66,7	2	33,3	6	26,1		
	Viúvo	0	0,0	1	100,0	1	4,3		
	União estável	0	0,0	1	100,0	1	4,3		
ETNIA	Branca	9	56,3	7	43,8	16	69,6	3,59	0,166
	Parda	1	16,7	5	83,3	6	26,1		
	Outro	0	0,0	1	100,0	1	4,3		
RELIGIÃO	Católico	4	57,1	3	42,9	7	30,4	3,09	0,686
	Evangélico	1	50,0	1	50,0	2	8,7		
	Protestante	1	100,0	0	0,0	1	4,3		
	Espírita	1	25,0	3	75,0	4	17,4		
	Outra	1	50,0	1	50,0	2	8,7		
	Sem religião	2	28,6	5	71,4	7	30,4		
OCUPAÇÃO	Trabalhando	6	40,0	9	60,0	15	65,2	2,247	0,690
	Afastado	1	50,0	1	50,0	2	8,7		
	Desempregado	2	50,0	3	50,0	5	17,4		
	Estudante	1	100,0	0	0,0	1	4,3		
EPISÓDIO DEPRESSIVO	Único	5	50,0	5	50,0	10	43,5	0,31	0,580
	Recorrente	5	38,5	8	61,5	13	56,5		
ESPECIFICADOR	Sem especificador	5	33,3	10	66,7	15	65,2	1,84	0,399
	Características melancólicas	3	60,0	2	40,0	5	21,7		
	Características ansiosas	2	66,7	1	33,3	3	13,0		
DIAGNÓSTICO SECUNDÁRIO	Sem diagnóstico secundário	3	33,3	6	66,7	9	39,1	2,80	0,592
	Transtorno do pânico	1	50,0	1	50,0	2	8,7		
	Agorafobia	1	100,0	0	0,0	1	4,3		
	Fobia social	4	57,1	3	42,9	7	30,4		
	Fobia específica	1	25,0	3	75,0	4	17,4		
TENTATIVA PRÉVIA DE SUICÍDIO	Não	6	50,0	6	50,0	12	52,2	0,43	0,510
	Sim	4	36,4	7	63,6	11	47,8		
HISTÓRICO DE ABUSO FÍSICO	Não	9	45,0	11	55,0	20	87,0	0,14	0,704
	Sim	1	33,3	2	66,7	3	13,0		
HISTÓRICO DE ABUSO SEXUAL	Não	9	47,4	10	52,6	19	82,6	0,67	0,412
	Sim	1	25,0	3	75,0	4	17,4		
INTERNAÇÃO PSIQUIÁTRICA PRÉVIA	Não	9	45,0	11	55,0	20	87,0	0,14	0,704
	Sim	1	33,3	2	66,7	3	13,0		

Legenda: DP = desvio padrão, X² = qui-quadrado, U = Mann Whitney.

8.2 DESFECHO PRIMÁRIO DO TRATAMENTO AGUDO

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($F = 0,97$; $p = 0,43$) na evolução do escore total da MADRS entre os grupos GE e GC. Os voluntários melhoraram independentemente do tratamento utilizado de V0-V12 (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Mudanças na gravidade da DRT em pacientes com uso de tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 4 semanas a partir da linha de base da MADRS:



Legenda: No eixo Y, encontra-se a média nos grupos de estudo desde a linha de base da MADRS. No eixo X, cada número de infusão representa um dia da semana no qual foi aplicada CET-IM ou SF, ocorrendo 3 aplicações semanais (segundas, quartas e sextas-feiras por 1 mês).

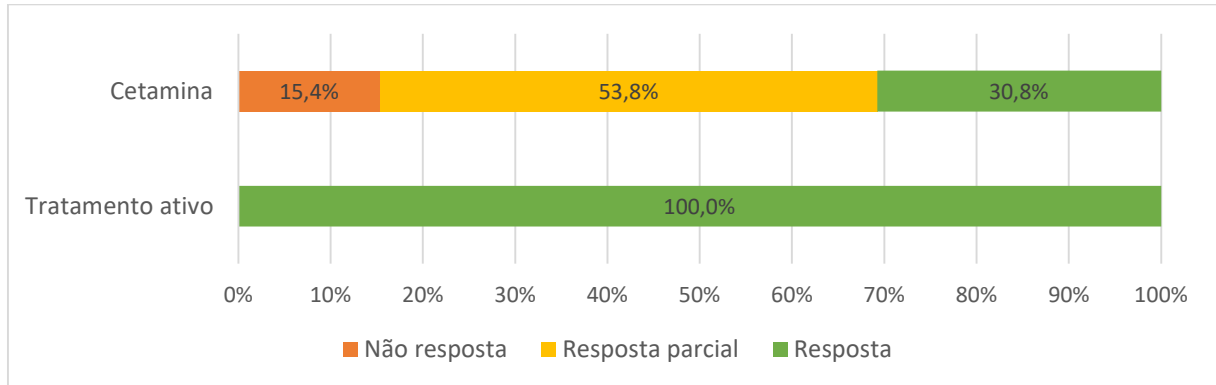
Os grupos de intervenções não diferiram significativamente quanto as taxas de *drop-out* na FII (GE = 30,8% e GC = 30% [$p \sim 1$]) segundo o teste de Fisher.

8.3 DESFECHOS SECUNDÁRIOS DO TRATAMENTO AGUDO

A avaliação dos pacientes com ausência de resposta, resposta parcial, resposta e remissão durante o estudo foi realizada na amostra por intenção de tratar (ITT), aos valores perdidos da MADRS através da imputação de dados (*Last Observation*

Carried Forward [LOCF]) assumindo a constância do último valor observado da MADRS. (Streiner D, Geddes J, 2001) O Gráfico 2 demonstra as frequências obtidas dos distintos cursos clínicos nos grupos estudados.

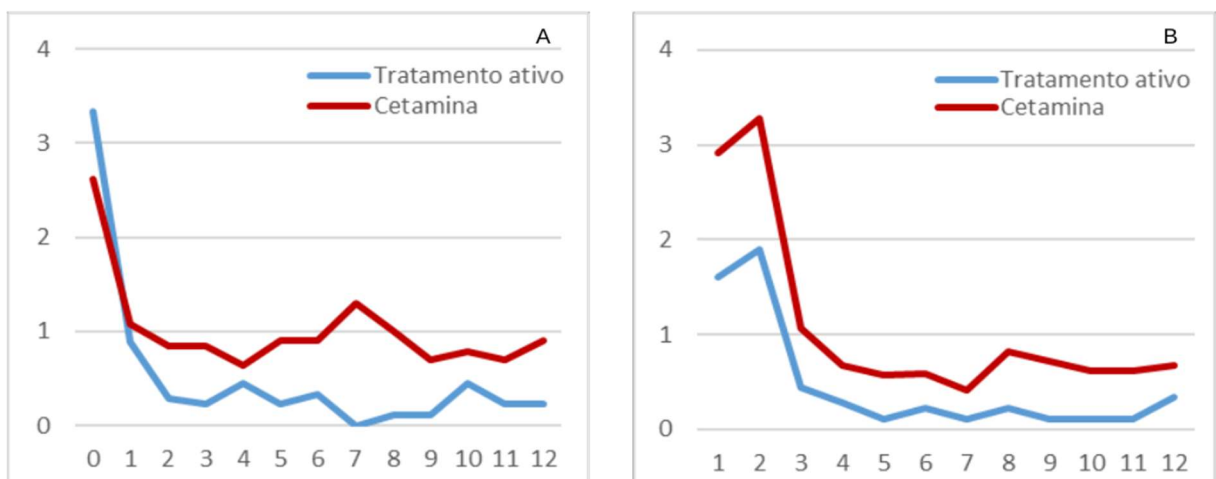
Gráfico 2 – Frequência de sujeitos estudados conforme os distintos cursos clínicos nos grupos que receberam tratamento ativo (GC) ou CET-IM (GE) em um período de 4 semanas:



Legenda: No eixo Y, encontra-se os grupos estudados que receberam cetamina ou tratamento ativo. No eixo X, as porcentagens de indivíduos conforme as diferentes categorizações do curso clínico que se encontram expressas em diferentes cores.

Em relação aos desfechos secundários (HAM-D e CGI) os grupos GE e GC obtiveram melhora nos escores independentemente das intervenções realizadas sem diferenças estatísticas entre elas (HAM-D [$F = 0,86$; $p = 0,49$] e CGI [$F = 1,62$; $p = 0,19$]) demonstradas nos Gráficos 3A e 3B.

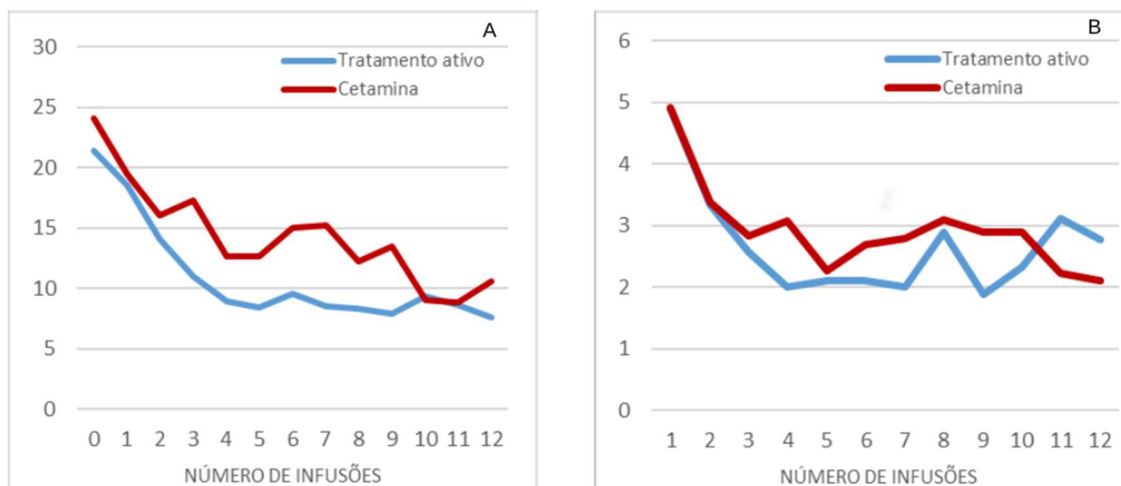
Gráficos 3 - A) Mudanças na gravidade da DRT em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 4 semanas a partir da linha de base da HAM-D. B) Mudanças na gravidade da DRT em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 4 semanas a partir da linha de base da CGI:



Legenda: A) No eixo Y encontram-se as médias nos grupos de estudo desde a linha de base da HAM-D. No eixo X, cada número de infusão representa um dia da semana no qual foi aplicada CET-IM ou SF, ocorrendo 3 aplicações semanais (segundas, quartas e sextas-feiras por 1 mês). B) No eixo Y encontram-se as médias dos escores nos grupos de estudo desde a linha de base da CGI. No eixo X, cada número de infusão representa um dia da semana no qual foi aplicada CET-IM ou SF, ocorrendo 3 aplicações semanais (segundas, quartas e sextas-feiras por 1 mês).

No que tange aos subitens 10 da MADRS e 3 da HAM-D, que avaliam o risco de suicídio (RS), os voluntários melhoraram independentemente do tratamento utilizado sem diferenças estatísticas entre os grupos (MADRS10 [F = 0,45; p = 0,7] e HAM-D4 [F = 0,69; p = 0,6]) conforme Gráficos 4A e 4B.

Gráficos 4 - A) Mudanças nos escores da gravidade do RS em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 4 semanas a partir da linha de base da MADRS10. B) Mudanças nos escores da gravidade do RS em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 4 semanas a partir da linha de base da HAM-D3.



Legenda: A) No eixo Y encontram-se as médias nos grupos de estudo desde a linha de base da MADRS10. No eixo X, cada número de infusão representa um dia da semana no qual foi aplicada CET-IM ou SF, ocorrendo 3 aplicações semanais (segundas, quartas e sextas-feiras por 1 mês). B) No eixo Y encontram-se as médias dos escores nos grupos de estudo desde a linha de base da HAM-D3. No eixo X, cada número de infusão representa um dia da semana no qual foi aplicada CET-IM ou SF, ocorrendo 3 aplicações semanais (segundas, quartas e sextas-feiras por 1 mês).

8.4 SEGURANÇA NO TRATAMENTO AGUDO

Nenhum dos pacientes apresentou quaisquer eventos psiquiátricos graves (paranoia, alucinações, tentativas de suicídio, virada maníaca, agressividade etc.) e/ou clínicos (arritmia cardíaca, crise hipertensiva, alergia grave, etc). Um deles (GE) foi atendido em pronto socorro devido a crise de ansiedade. Uma paciente (GE) apresentou infecção urinária.

Não houveram mudanças significativas das cifras de PAS e PAD entre os grupos, as médias não superaram 130 e 90 mmHg respectivamente. Ocorreu um aumento médio transitório no GE (segunda mensuração) que normalizou ao longo do tempo (terceira mensuração), tendo essa dinâmica sido invertida para o GC a partir de V10. Não foram identificadas diferenças entre os grupos no que

tange a saturação de FC, FR e O₂. O GE apresentou médias de FR menores que o GC e maiores que este na FC. A Tabela 3 apresenta as aferições dos SV no GE ao longo da fase aguda de tratamento.

Tabela 3 - Medidas seriadas dos SV (PAS, PAD, FC, FR e OX) nas 12 visitas (V); (pré-aplicação [1], 1 hora após aplicação [2] e 2 horas após aplicação [3]) dos voluntários que receberam CET IM (GE) em um curso de 4 semanas.

CETAMINA		V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
PAS	1	122,5	125,8	123,9	122,6	126,5	125,9	125,6	122,2	120,8	121,4	120,1	124,9	126,9
	2	128,5	128,1	126,5	126,2	133,4	130,5	127,5	124,5	126,0	129,8	127,1	125,5	129,2
	3	124,4	123,5	125,6	127,5	128,1	129,1	124,4	122,7	123,4	123,7	121,7	125,7	125,3
PAD	1	78,4	82,2	77,4	77,7	79,7	77,7	76,1	78,3	79,3	77,1	73,3	73,9	79,0
	2	79,2	81,9	83,6	83,3	87,1	82,6	82,8	81,4	81,5	81,4	81,2	79,9	81,4
	3	82,2	81,6	80,0	81,1	81,1	76,7	80,2	81,4	79,7	80,0	79,9	81,4	79,9
FC	1	76,2	77,5	81,0	81,0	81,5	79,3	82,2	79,9	79,4	78,6	77,3	80,5	78,8
	2	78,3	78,3	82,2	81,1	83,0	85,2	83,1	80,8	82,5	82,2	80,0	80,5	80,3
	3	75,2	78,0	81,2	79,5	80,7	77,0	77,8	78,4	80,3	74,5	67,6	82,7	77,7
FR	1	18,5	19,2	20,7	17,8	20,2	19,3	16,9	19,5	19,6	18,4	17,9	18,5	19,1
	2	18,2	18,7	18,8	19,2	20,1	19,3	17,7	17,2	19,3	15,2	17,1	15,7	16,2
	3	18,3	17,5	19,3	18,9	16,4	18,8	18,7	17,9	18,7	17,3	19,9	18,7	17,1
OX	1	98,9	98,5	98,7	98,6	98,4	98,3	98,5	98,6	98,1	98,1	98,6	98,6	97,9
	2	98,7	98,8	98,5	98,6	98,0	97,6	98,1	98,2	97,9	98,7	97,2	98,0	98,4
	3	98,8	98,5	98,7	98,5	98,1	97,9	98,2	98,4	98,2	98,5	98,4	98,2	97,6

Legendas: PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, FC: frequência cardíaca, FR: frequência respiratória e OX: oximetria de pulso. A maior intensidade nas cores da tabela representa piora no parâmetro das médias mensuradas.

Em relação ao monitoramento eletrocardiográfico, ocorreu uma alteração inespecífica de curta duração no traçado de um paciente (GE) durante a V6 sem qualquer manifestação clínica ou necessidade de intervenção.

8.5 TOLERABILIDADE NO TRATAMENTO AGUDO

Quanto aos efeitos colaterais (UKU-SERS) não foi observada diferenças estatisticamente significativas na evolução entre os grupos ($F = 0,89$; $p = 0,49$). O número de sintomas reduziu independentemente do tratamento utilizado, tendo o GE valores maiores do que o GC até V4 e inversão dessas cifras até V12 conforme o gráfico 4A. As frequências dos efeitos colaterais da CET-IM podem ser vistas na Tabela 4.

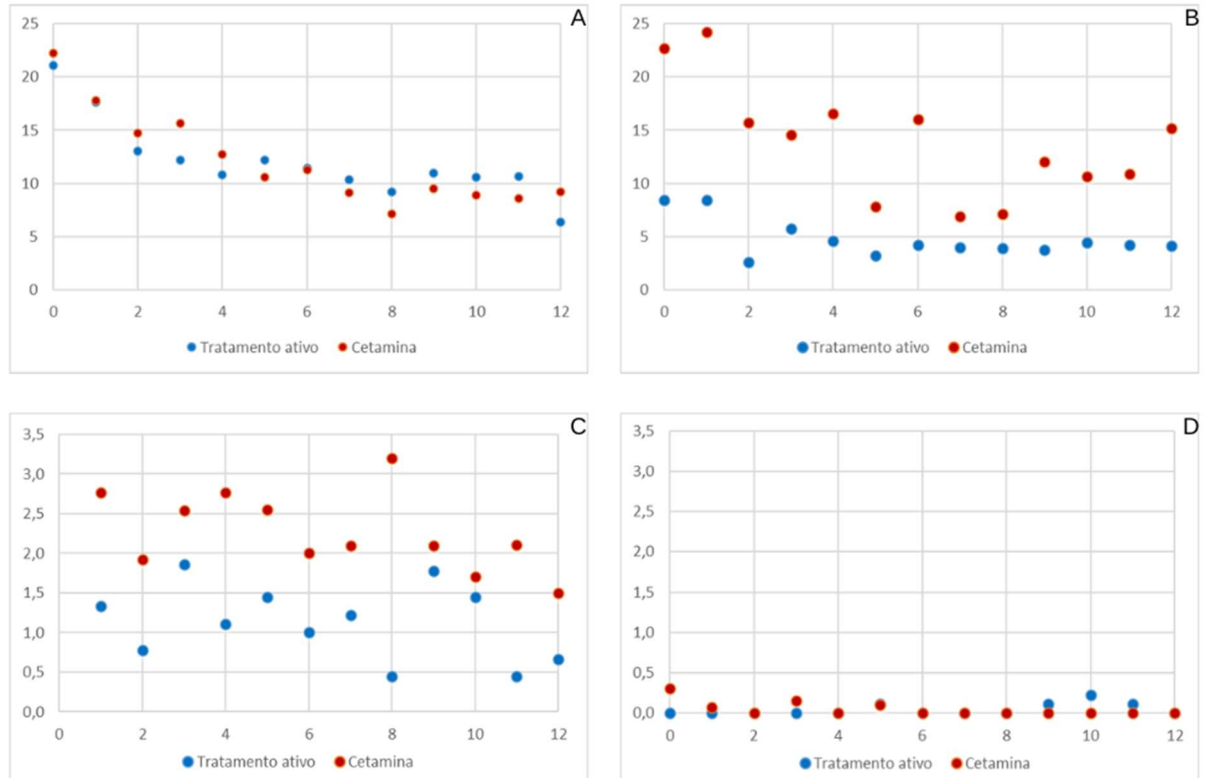
Tabela 4 - Frequência médias (em %) decrescente dos efeitos colaterais em voluntários na FI do estudo conforme mensuração pela UKU-SERS em indivíduos que receberam CET-IM:

Déficit de concentração	62,6	Acuidade visual	12,8
Sonolência	54,6	Constipação	12
Cefaleia	49,1	Diarreia	11,8
Tensão	44,2	Sialorreia	10,8
Cansaço	44	Distonia	10,2
Depressão	42,4	Aumento da libido	9,9
Tontura	41,2	Rigidez	9,1
Memória	38,2	Secura vaginal	8,4
Acatisia	30,4	Poliúria	6,9
Náuseas/vômitos	29,2	Dependência física	6,8
Secura na boca	28,6	Dependência psíquica	6,8
Apatia	28,3	Perda de peso	6,6
Hipersônia	26,2	Hipercinesia	6,2
Hipocinesia	25,2	Eritema	5,6
Tremores	23,2	Menorragia	4,3
Insônia	20,4	Pigmentação	3,7
Foto sensibilidade	20,4	Retenção urinária	3,4
Sudorese	18,6	Ginecomastia	2,9
Palpitação	18,6	Amenorreia	1,6
Sonhos	17,7	Galactorréia	1,4
Diminuição da libido	17,2	Pruridos	1,4
Ganho de peso	15,4	Disfunção erétil	1,3
Disfunção orgástica	15,1	Disfunção ejaculatória	0,6
Parestesia	13,1	Convulsão	0,0

Legenda: UKU-SERS: Escala de avaliação de efeitos colaterais de Udvag Kliniske Undersoegelser; CET-IM: Cetamina intramuscular.

Em relação aos sintomas dissociativos (CADSS) não foi observada diferenças estatisticamente significativas na evolução entre os grupos ($F = 1,33$; $p = 0,28$). Contudo, o GE teve em média sintomas mais altos e instáveis do que o GC. No que tange aos sintomas maníacos (YOUNG) não foi observada diferenças estatisticamente significativas na evolução entre os grupos ($F = 0,84$; $p = 0,53$). Quanto aos sintomas psicóticos (BPRS-12) não foi observada diferenças estatisticamente significativas na evolução entre os grupos. Ambos tiveram baixas médias destes sintomas; o GE com taxas maiores até V8 e inversão dessas cifras no GC (Gráficos 5).

Gráficos 5 - A) Diferenças médias nas percentagens de efeitos colaterais (UKU-SERS) em voluntários que receberam tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 4 semanas. B) Diferenças médias nas percentagens de efeitos dissociativos (CADSS) em voluntários que receberam tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 4 semanas. C) Diferenças médias nas percentagens de sintomas maníacos (YOUNG) em voluntários que receberam tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 4 semanas. D) Diferenças médias nas percentagens de sintomas psicóticos (BPRS-12) em voluntários que receberam tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 4 semanas.

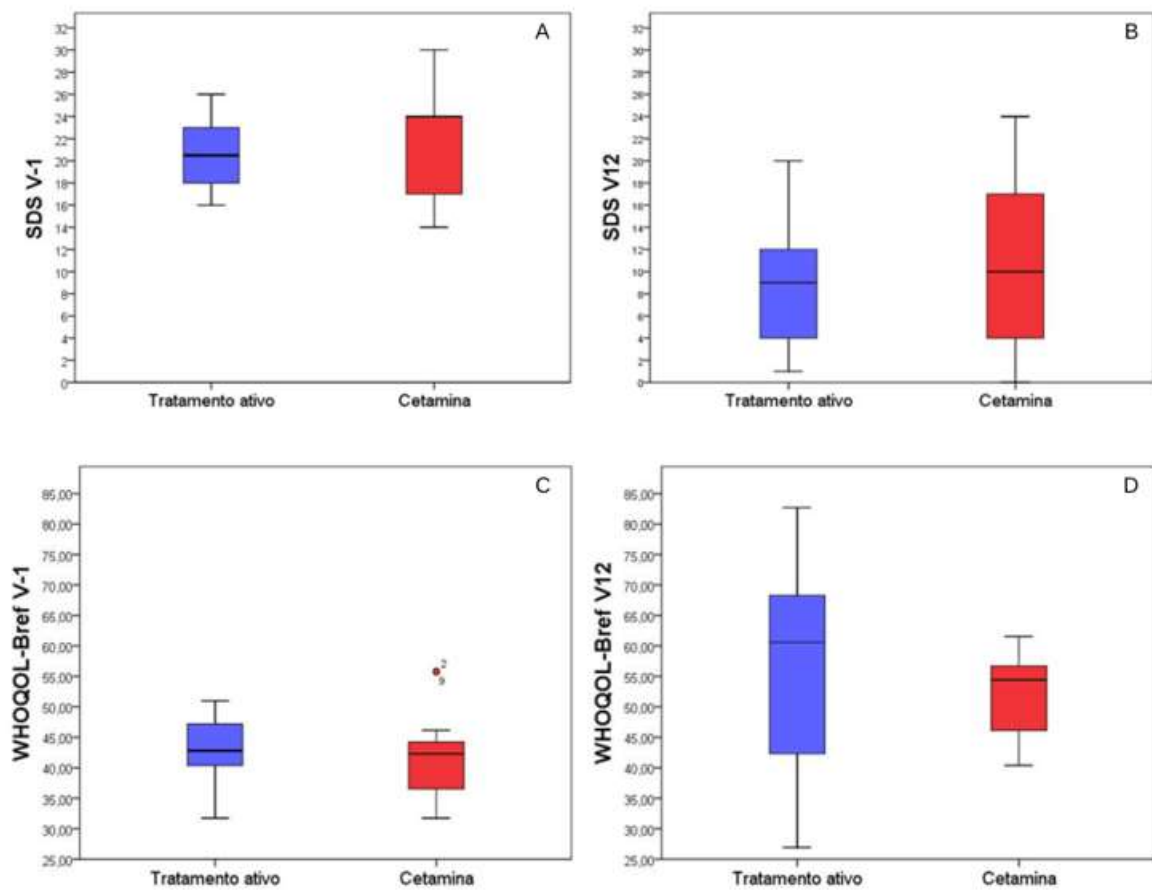


Legenda: A) No eixo Y encontram-se as médias de frequência nos grupos de estudo de efeitos colaterais mensurados pela UKU-SERS. B) No eixo Y encontram-se as médias de frequência nos grupos de estudo dos efeitos dissociativos mensurados pela CADSS. C) No eixo Y encontram-se as médias dos escores nos grupos de estudo dos sintomas maníacos mensurados pela YOUNG. D) No eixo Y encontram-se as médias dos escores nos grupos de estudo dos sintomas psicóticos mensurados pela BPRS-12. A, B, C e D) No eixo X dos gráficos, cada número de infusão representa um dia da semana no qual foi aplicada CET-IM ou SF, ocorrendo 3 aplicações semanais (segundas, quartas e sextas-feiras por 1 mês).

8.6 FUNCIONALIDADE E QUALIDADE DE VIDA NO TRATAMENTO AGUDO

Ambos os grupos obtiveram redução nos escores da SDS e WHOQOL-Bref sem diferenças estatísticas entre eles (SDS [$F = 0,007$; $p = 0,93$] e WHOQOL-Bref ($F = 0,561$; $p = 0,464$)), porém com um aumento no tempo para amostra toda ($F = 60,39$; $p < 0,001$) caracterizando ambas as intervenções como promotoras na melhora da funcionalidade e QV dos sujeitos (Figuras 2).

Figuras 2 – A e B) Mudanças nos escores de funcionalidade em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou cetamina IM (GE) em um curso de 4 semanas a partir da linha de base da SDS; C e D) Mudanças nos escores de qualidade de vida em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou cetamina IM (GE) em um curso de 4 semanas a partir da linha de base da WHOQOL-Bref.

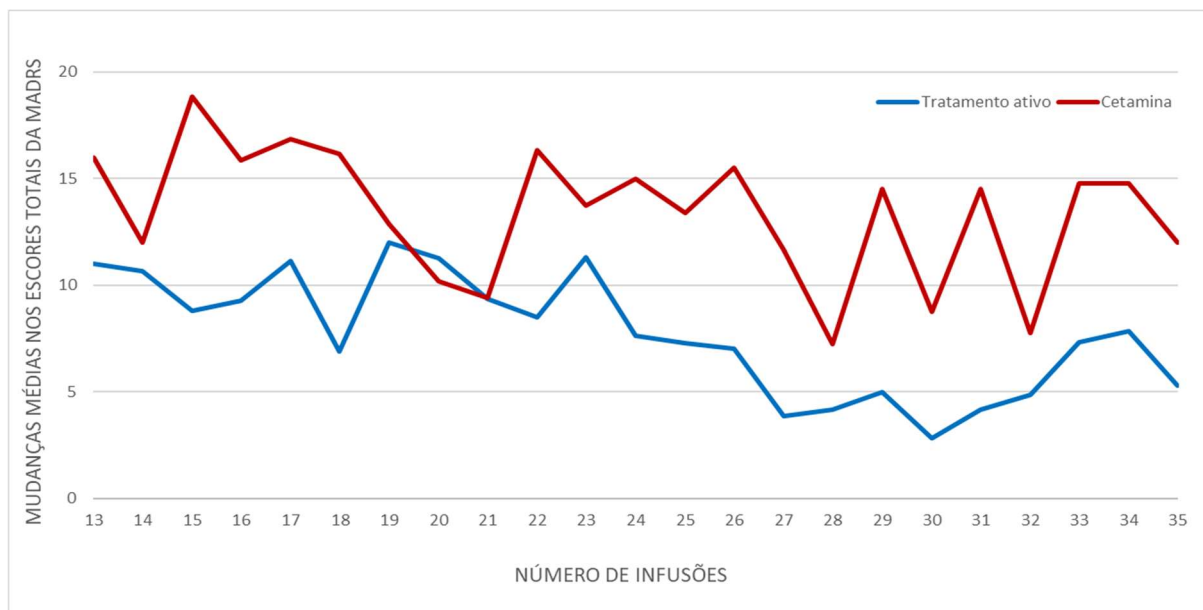


Legenda: A e B) No eixo Y encontram-se as médias dos escores nos grupos de estudo na SDS V-1 e V12. C e D) No eixo Y encontram-se as médias dos escores nos grupos de estudo na WHOQOL-Bref V-1 e WHOQOLV12. No eixo X, os grupos de intervenções tratamento ativo (GC) e cetamina (GE). SDS = Escala de Incapacidade de Sheehan. WHOQOL-Bref = Escala de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde, versão breve.

8.7 DESFECHO PRIMÁRIO NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na evolução do escore total da MADRS ($F=0,85$; $p=0,651$) entre os grupos GE e GC (V13-V35). Quem recebeu CET-IM teve em média valores maiores na escala com diferença média entre os grupos de 5,7 unidades (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Mudanças na gravidade da DRT em pacientes em uso de tratamento ativo (GC) ou CET-IM (GE) em um curso de 6 meses a partir da linha da MADRS após tratamento agudo:



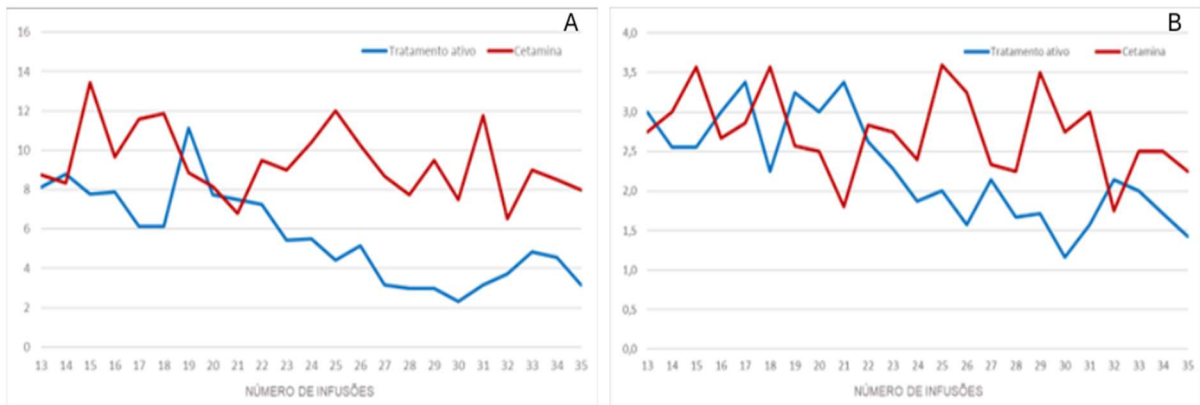
Legenda: No eixo Y, encontra-se a média nos grupos de estudo desde os escores da MADRS após V12. No eixo X, cada número representa uma 1 aplicação semanal de CET-IM ou SF realizada ao longo de 6 meses (V13-V35).

Os grupos de intervenções não diferiram significativamente quanto as taxas de *drop-out*, na FIII (GE = 33,3% e GC = 50% [$p=0,839$]).

8.8 DESFECHOS SECUNDÁRIOS NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas na evolução do escore total da HAM-D e CGI entre o GE e o GC (HAM-D [$F=1,75$; $p=0,042$]; CGI [$F=2,15$; $p=0,009$]). O grupo que recebeu CET-IM se estabilizou em torno do escore 10 da HAM-D, enquanto o grupo que recebeu tratamento ativo teve uma queda do escore médio (Gráficos 7A). Esse mesmo grupo teve uma queda da CGI mais marcada que o grupo que recebeu CET-IM de V13 a V35 (Gráfico 7B).

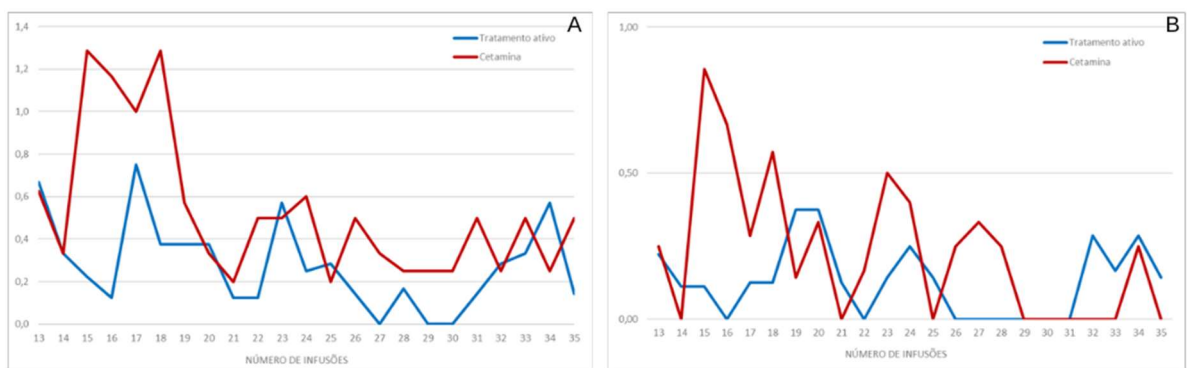
Gráficos 7 - A) Mudanças na gravidade da DRT em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET-IM (GE) em um curso de 6 meses a partir do tratamento agudo na HAM-D. B) Mudanças na gravidade da DRT em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET-IM (GE) em um curso de 6 meses a partir do tratamento agudo na CGI:



Legenda: No eixo Y encontram-se as médias dos escores da HAM-D (A) e CGI (B) nos grupos de estudo no tratamento de manutenção (V13-V35). Nos eixos X (A e B) cada número de infusão representa uma vez por semana no qual foi aplicada CET-IM ou SF durante 6 meses.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na evolução dos escores que avaliam RS entre GE e o GC (MADRS10 [F=0,71; p=0,815] e HAM-D3 [F=1,24; p=0,241]). Os valores se mantiveram estáveis da V13-V35 (Gráficos 8A e 8B).

Gráficos 8 - A) Mudanças nos escores da gravidade do RS em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET-IM (GE) em um curso de 6 meses a partir do tratamento agudo na MADRS10. B) Mudanças nos escores da gravidade do RS em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET-IM (GE) em um curso de 6 meses a partir do tratamento agudo na HAM-D3:



Legenda: No eixo Y encontram-se as médias dos escores da MADRS10 (A) e HAM-D3 (B) nos grupos de estudo no tratamento de manutenção (V13-V35). Nos eixos X (A e B) cada número de infusão representa uma vez por semana no qual foi aplicada CET-IM ou SF durante 6 meses

8.9 SEGURANÇA NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Nenhum dos pacientes apresentou quaisquer eventos psiquiátricos graves e/ou clínicos na FIII. Não foram observados sinais de abstinência ou busca pela substância (CET) pelos indivíduos que integraram o GE. Não houveram mudanças significativas das cifras de PAS e PAD entre os grupos. Ocorreu um efeito de interação significativo na PAS ($F=2,36$; $p=0,003$) entre o grupo e as visitas para a terceira avaliação (30 minutos após a aplicação), sendo que nas primeiras visitas o GC teve valores maiores que o GE. Nesta fase, os sinais vitais PAS e PAD foram maiores para o GE (mensurações 1-2) com posteriores reduções (mensurações 2-3). O GE apresentou médias de FR menores que o GC. Os valores da FC e OX em ambos os grupos foram muito similares durante a FIII. Não ocorreu nenhuma alteração na monitorização eletrocardiográfica dos sujeitos ao longo do período. A Tabela 5 apresenta as medidas dos SV do GE.

Tabela 5 - Medidas seriadas dos SV (PAS, PAD, FC, FR e OX) nas visitas (V); (pré-aplicação [1], 1 hora após aplicação [2] e 2 horas após aplicação [3]) dos voluntários que receberam CET-IM (GE) em um curso de 6 meses.

Cetamina	v13	v14	v15	v16	v17	v18	v19	v20	v21	v22	v23	v24	v25	v26	v27	v28	v29	v30	v31	v32	v33	v34	v35		
PAS	1	119	119	132	119	122	121	125	121	121	123	121	121	120	124	109	114	118	122	116	120	121	125	122	
	2	127	130	133	123	126	129	128	124	122	125	126	124	126	131	121	127	135	134	136	133	126	134	136	
	3	121	128	137	118	123	126	127	136	124	122	124	123	126	123	122	124	125	129	131	125	125	131	122	
PAD	1	75,4	70,0	80,0	73,3	76,9	78,7	77,9	77,7	76,7	77,2	73,8	77,0	77,8	79,5	67,0	69,8	75,8	75,3	76,5	74,3	78,3	74,0	77,0	
	2	83,0	81,3	79,0	82,2	82,0	83,4	79,3	79,5	81,8	83,8	83,5	81,0	80,0	84,8	78,0	78,5	88,3	81,5	91,0	83,8	81,3	84,5	84,5	
	3	75,1	82,3	81,5	65,2	81,9	80,4	76,3	79,2	78,0	75,8	75,3	80,8	78,0	77,8	82,3	72,8	81,5	82,3	82,5	81,3	78,8	84,5	80,0	
FC	1	75,0	77,8	76,5	74,8	76,6	80,1	80,1	75,7	81,8	79,3	84,5	83,2	80,8	75,3	72,3	79,5	83,8	80,8	74,3	73,3	77,0	82,3	76,0	
	2	81,6	79,5	75,0	74,7	76,1	78,6	82,0	77,8	76,7	79,5	79,0	67,8	81,4	75,0	70,0	76,8	80,5	73,3	75,0	77,3	74,5	81,5	74,0	
	3	74,4	79,8	60,5	69,5	71,0	67,4	74,9	76,0	74,5	73,8	79,5	75,6	78,2	73,0	72,7	77,5	78,3	73,8	71,3	71,3	75,8	77,0	76,5	
FR	1	17,5	20,5	19,5	18,5	18,7	18,9	19,7	17,0	21,0	17,8	19,0	18,4	18,8	21,5	20,0	23,0	20,0	19,3	20,3	18,8	18,8	20,3	18,0	
	2	16,8	19,3	17,5	17,2	17,4	17,7	16,3	18,3	28,2	19,7	16,3	18,4	19,8	18,3	19,7	17,0	19,3	16,0	18,5	15,8	20,3	18,3	19,0	
	3	16,8	19,3	17,3	16,5	17,6	29,0	19,0	15,0	17,8	19,0	19,0	16,0	18,0	18,0	22,0	16,5	18,5	19,0	16,3	31,8	17,5	19,3	19,0	
OX	1	98,1	98,8	97,7	98,2	98,1	98,1	98,0	98,3	98,3	98,2	98,0	98,6	98,4	98,3	98,0	98,3	98,3	98,3	98,3	98,5	98,3	97,5	98,3	98,3
	2	98,1	99,0	98,0	98,0	98,4	98,1	98,6	98,3	98,0	98,3	98,8	98,2	98,2	98,3	97,3	98,3	98,0	98,3	98,5	98,5	97,5	98,3	98,3	98,3
	3	98,4	98,7	97,8	98,7	98,1	98,3	98,4	97,8	98,3	98,2	98,5	98,2	98,6	97,5	97,3	98,0	98,0	98,3	98,5	98,5	98,3	98,5	98,5	98,5

PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, FC: frequência cardíaca, FR: frequência respiratória e OX: oximetria de pulso. A maior intensidade nas cores da tabela representa atenção para piora no parâmetro das médias mensuradas.

8.10 TOLERABILIDADE NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Quanto aos efeitos colaterais (UKU-SERS) não foi observada diferença estatisticamente significativa na evolução entre os grupos ($F=1,28$; $p=0,237$). Os valores da escala se mantiveram estáveis nesta fase. As frequências dos efeitos colaterais da CET-IM na FIII podem ser vistas na Tabela 6.

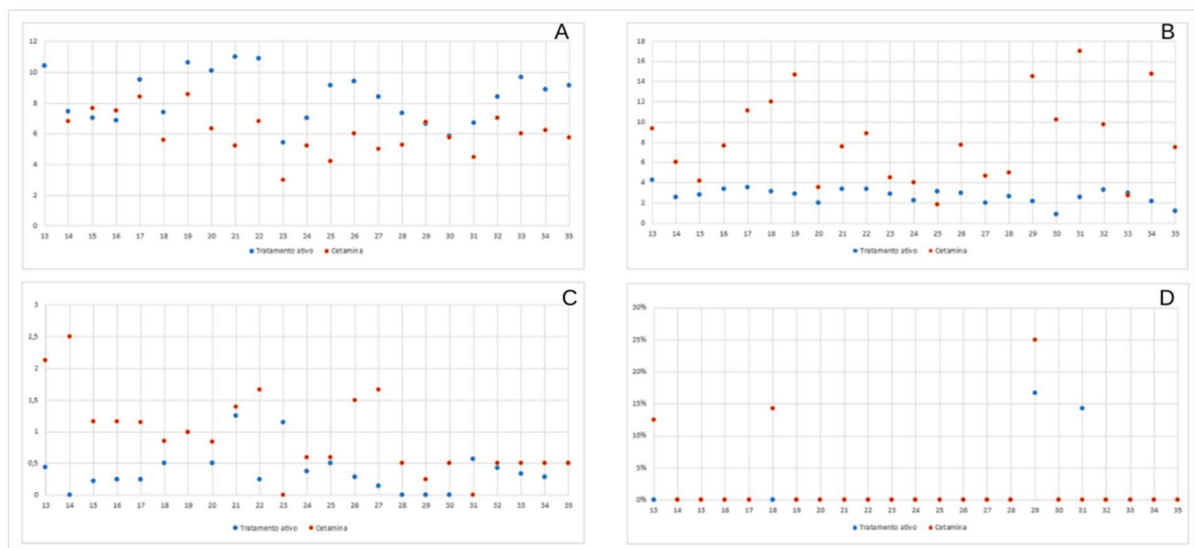
Tabela 6 - Frequência médias (em %) decrescente dos efeitos colaterais em voluntários na FIII do estudo conforme mensuração pela UKU-SERS em indivíduos que receberam CET-IM

Déficit de concentração	52,4	Acuidade visual	6,5
Sonolência	51,4	Constipação	5,7
Cefaleia	43,6	Diarreia	5,7
Tensão	31,2	Sialorreia	4,4
Cansaço	23,6	Distonia	4,0
Depressão	21,9	Aumento da libido	4,0
Tontura	21,4	Rigidez	3,7
Memória	21,4	Secura vaginal	2,5
Acatisia	21,1	Poliuria	2,3
Náuseas/vômitos	18,3	Dependência física	2,3
Secura na boca	16,9	Dependência psíquica	1,7
Apatia	15,5	Perda de peso	1,3
Hipersonia	13,8	Hipercinesia	1,1
Hipocinesia	13,6	Eritema	1,1
Tremores	13,1	Menorragia	1,1
Insônia	11,5	Pigmentação	1,1
Foto sensibilidade	10,6	Retenção urinária	1,1
Sudorese	10,1	Ginecomastia	0,7
Palpitação	8,8	Amenorreia	0,7
Sonhos	8,7	Galactorréia	0,7
Diminuição da libido	8,1	Pruridos	0,6
Ganho de peso	7,8	Disfunção erétil	0,5
Disfunção orgástica	7,4	Disfunção ejaculatória	0,5
Parestesia	6,5	Convulsões	0,0

Legenda: UKU-SERS: Escala de avaliação de efeitos colaterais de Udvalg Kliniske Undersoegelser; CET-IM: cetamina intramuscular.

Em relação aos sintomas dissociativos (CADSS) não foi observada diferença estatisticamente significativa na evolução entre os grupos ($F=1,06$; $p=0,426$). Contudo, o GE teve maiores valores do que o GC, com diferenças de até 6 unidades em algumas aplicações. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na evolução do escore total da YOUNG entre GE e GC ($F=1,42$; $p=0,158$). Os escores médios da YOUNG se mantiveram semelhantes independentemente do tratamento da V13 até a V35. Quanto aos sintomas psicóticos (BPRS-12) não foi observada diferenças estatisticamente significativas na evolução entre os grupos. Ambos mantiveram valores baixos destes sintomas na FIII.

Gráficos 9 - A) Diferenças médias nas percentagens de efeitos colaterais (UKU-SERS) em voluntários que receberam tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 6 meses. B) Diferenças médias nas percentagens de efeitos dissociativos (CADSS) em voluntários que receberam tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 6 meses. C) Diferenças médias nas percentagens de sintomas maníacos (YOUNG) em voluntários que receberam tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 6 meses. D) Diferenças médias nas percentagens de sintomas psicóticos (BPRS-12) em voluntários que receberam tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 6 meses.

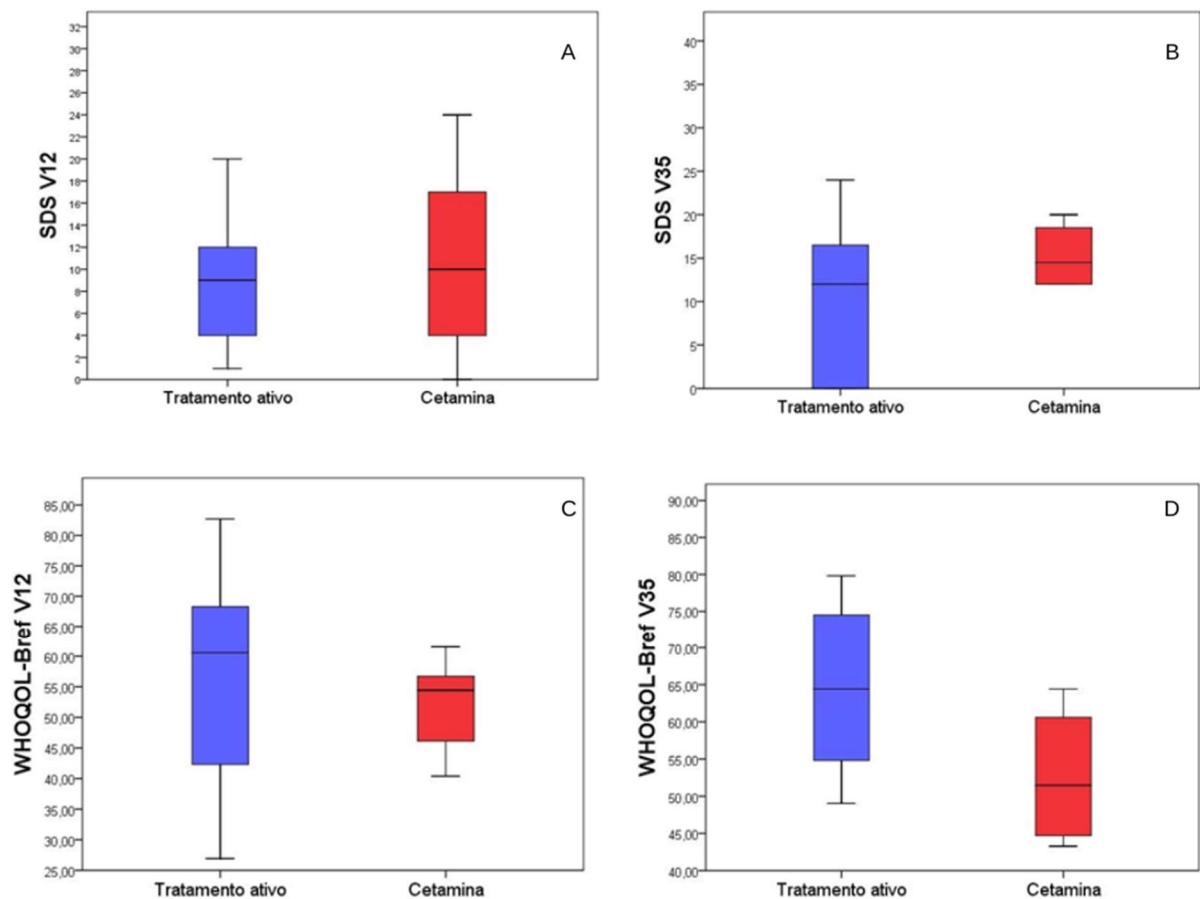


Legenda: A) No eixo Y encontram-se as médias de frequência nos grupos de estudo de efeitos colaterais mensurados pela UKU-SERS. B) No eixo Y encontram-se as médias de frequência nos grupos de estudo dos efeitos dissociativos mensurados pela CADSS. C) No eixo Y encontram-se as médias dos escores nos grupos de estudo dos sintomas maníacos mensurados pela YOUNG. D) No eixo Y encontram-se as médias dos escores nos grupos de estudo dos sintomas psicóticos mensurados pela BPRS-12. A, B, C e D) No eixo X dos gráficos, cada número de infusão representa uma aplicação semanal de CET-IM ou SF ao longo de 6 meses.

8.11 FUNCIONALIDADE E QUALIDADE DE VIDA NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na evolução média do escore total da SDS e da WHOQOL-Bref entre o GE e GC (SDS [F=0,06; p=0,81], WHOQOL-Bref [F=0,99; p=0,346]). O escore se manteve independentemente do tratamento da V11 a V35 (Figuras 3).

Figura 3 – A e B) Mudanças nos escores da SDS em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET-IM (GE) em um curso de 6 meses a partir do tratamento agudo. C e D) Mudanças nos escores da WHOQOL-Bref em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET-IM (GE) em um curso de 6 meses a partir do tratamento agudo.

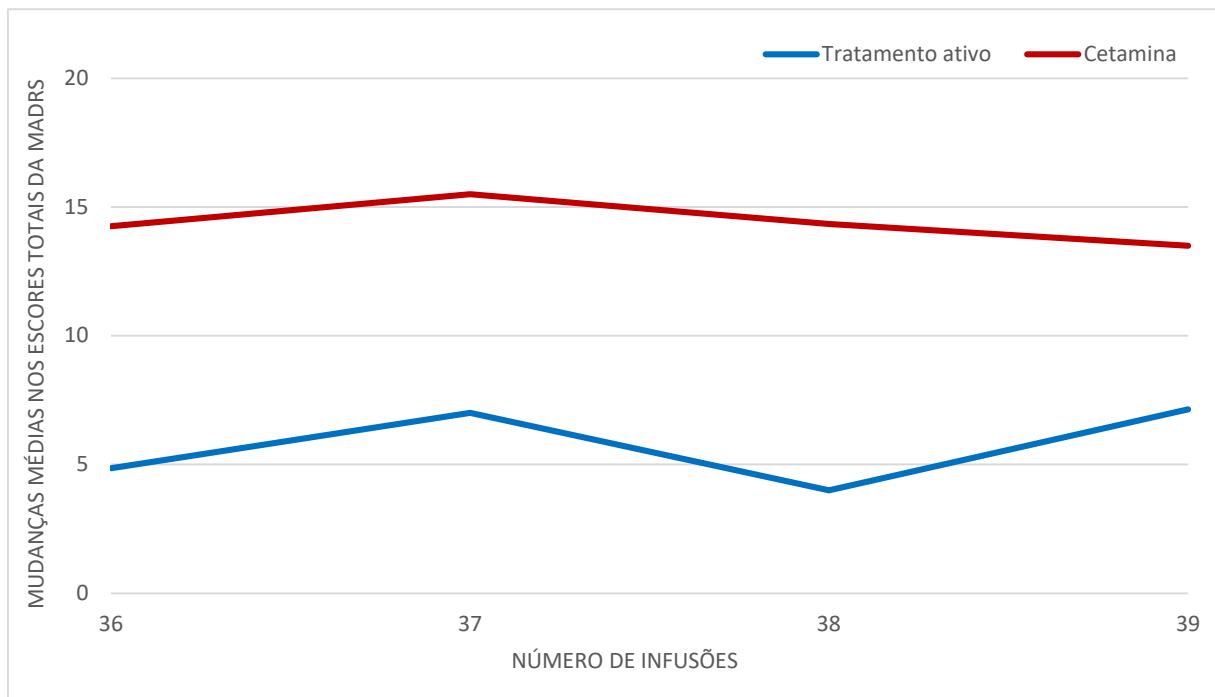


Legenda: A e B) No eixo Y encontram-se as médias dos escores nos grupos de estudo na SDS V12 e V35. C e D) No eixo Y encontram-se as médias dos escores nos grupos de estudo na WHOQOL-Bref V12 e V35. A, B, C e D) No eixo X, verifica-se os grupos de intervenções tratamento ativo (GC) e cetamina (GE). SDS=Escala de Incapacidade de Sheehan. WHOQOL-Bref=Escala de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde, versão breve.

8.12 DESFECHO PRIMÁRIO NO TRATAMENTO DE RETIRADA

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($F=2,37$; $p=0,096$) na evolução do escore total da MADRS entre os grupos GE e GC. Os voluntários mantiveram a melhora independentemente do tratamento utilizado de V36-V39 (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Mudanças na gravidade da DRT em pacientes com uso de tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 4 semanas a partir da linha de base da MADRS após tratamento de manutenção:



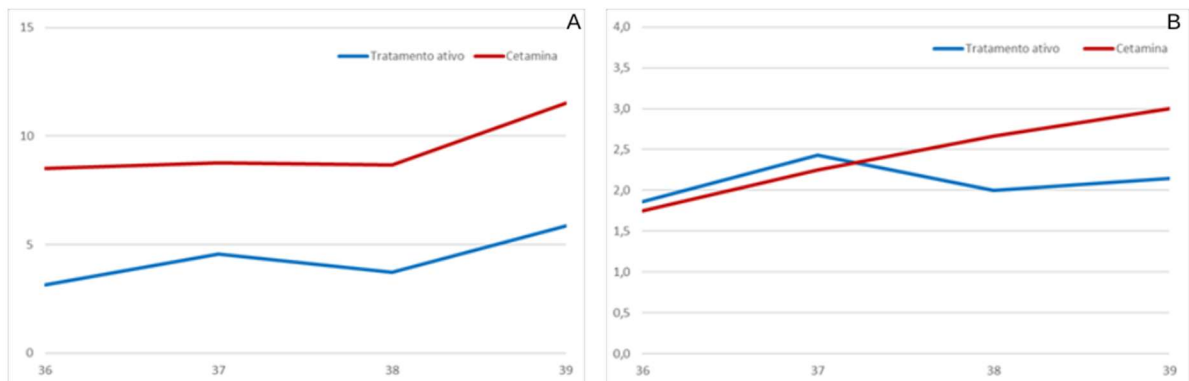
Legenda: No eixo Y, encontra-se a média nos grupos de estudo desde os escores da MADRS após V35. No eixo X cada número representa as visitas semanais e aplicação dos instrumentos de mensuração na FIV (V35-V39).

Os grupos de intervenções não diferiram significativamente quanto as taxas de *drop-out*, na FIV (GE = 14,3% [$p \sim 1$]).

8.13 DESFECHOS SECUNDÁRIOS NO TRATAMENTO DE RETIRADA

Na FIV não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na evolução média do escore total da HAM-D e CGI entre o GE e o GC (HAM-D [$F=0,2$; $p=0,895$]; CGI [$F=0,781$; $p=0,516$]). Os escores das escalas se mantiveram independentemente do tratamento da V36-V39 (Gráficos 10).

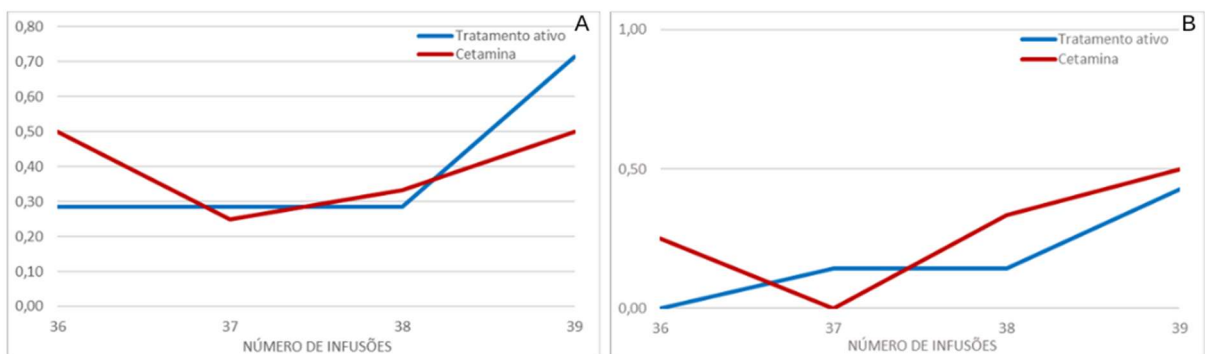
Gráficos 10 - A) Mudanças na gravidade da DRT em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 4 semanas a partir da V36. B) Mudanças na gravidade da DRT em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET IM (GE) em um curso de 4 semanas a partir da V36:



Legenda: No eixo Y encontram-se as médias dos escores da HAM-D (A) e CGI (B) nos grupos de estudo no tratamento de retirada (V36-V39). Nos eixos X (A e B) cada número representa as visitas semanais e aplicação dos instrumentos de mensuração na FIV (V35-V39).

No que tange aos subitens 10 da MADRS e 3 da HAM-D, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (MADRS10 [F=0,181; p=0,908], HAM-D3 [F=0,522; p=0,538]). Os sujeitos mantiveram os valores dos escores da V36 a V39 (Gráficos 11A e 11B)

Gráficos 11 - A) Mudanças nos escores da gravidade do RS em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET-IM (GE) em um curso de 1 mês a partir do tratamento de manutenção na MADRS10. B) Mudanças nos escores da gravidade do RS em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET-IM (GE) em um curso de 1 mês a partir do tratamento de manutenção na HAM-D3:

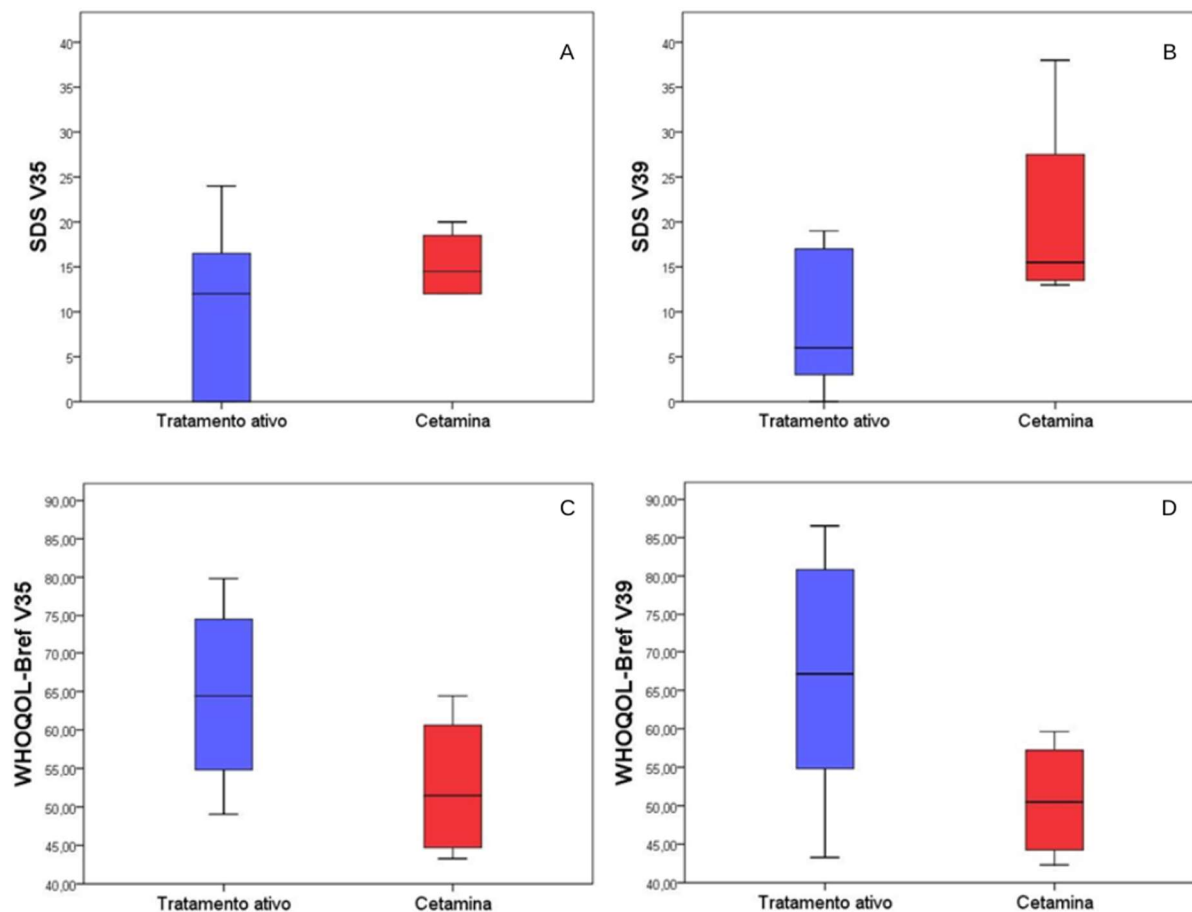


Legenda: No eixo Y encontram-se as médias dos escores da MADRS10 (A) e HAM-D3 (B) nos grupos de estudo no tratamento de retirada (V36-V39). Nos eixos X (A e B) cada número representa as visitas semanais e aplicação dos instrumentos de mensuração na FIV

8.14 FUNCIONALIDADE E QUALIDADE DE VIDA NO TRATAMENTO DE RETIRADA

Na FIV não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na evolução média dos instrumentos que avaliaram funcionalidade e QV entre o GE e o GC (SDS [F=0,93; p=0,360] e WHOQOL-Bref [F=1,235; p=0,295]). Os escores se mantiveram independentemente da intervenção de V35-V39 (Figura 4).

Figura 4 – A e B) Mudanças nos escores da SDS em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET-IM (GE) em um curso de 4 semanas a partir do tratamento de manutenção. C e D) Mudanças nos escores da WHOQOL-Bref em voluntários com uso de tratamento ativo (GC) ou CET-IM (GE) em um curso de 4 semanas a partir do tratamento de manutenção.



Legenda: A e B) No eixo Y encontram-se as médias dos escores nos grupos de estudo na SDS V35 e V39. C e D) No eixo Y encontram-se as médias dos escores nos grupos de estudo na WHOQOL-Bref V35 e WHOQOL-Bref V39. A, B, C e D) No eixo X, verifica-se os grupos de intervenções tratamento ativo (GC) e cetamina (GE). SDS=Escala de Incapacidade de Sheehan. WHOQOL-Bref=Escala de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde, versão breve.

9 DISCUSSÃO

9.1 ACHADOS PRINCIPAIS

O presente estudo demonstrou eficácia comparável da CET-IM com o grupo controle no tratamento agudo ($F=0,97$; $p=0,43$), de manutenção ($F=0,85$; $p=0,651$) e na retirada ($F=2,37$; $p=0,096$). Os desfechos secundários em todas as fases (com exceção na FIII [HAM-D e CGI]) demonstraram similaridade, reforçando a comparabilidade entre os grupos, incluindo a redução do RS. Embora haja uma diferença favorável nas médias dos desfechos a favor do GC, o incremento do número de sujeitos poderia ampliar ou reduzir essa diferença.

Nenhum evento grave (clínico ou psiquiátrico) foi evidenciado demonstrando a segurança da CET-IM no tratamento dos pacientes em doses de 0,75 mg/kg. Houveram alterações benignas e transitórias nos SV típicas da CET (notoriamente a PA), mas que não requereram quaisquer intervenções médicas.

No que tange a tolerabilidade, os grupos não demonstraram diferenças estatísticas entre eles, ocorrendo uma redução dos efeitos colaterais ao longo do tempo (UKU-SERS). Uma média maior dos efeitos dissociativos refletiu uma característica típica da CET e a baixa frequência de sintomas psicóticos reforça a ideia de que a ocorrência de psicose induzida pela substância não é um evento frequente.

Atualmente, nosso estudo é inédito em relação a diversos aspectos de seu desenho (comparação da CET com controle ativo, duplo cego, randomizado, em grupos paralelos com a CET-IM em uso agudo, de manutenção e sob monitoramento após retirada da medicação experimental).

9.2 EXPLANAÇÃO DOS RESULTADOS SOB O PRISMA BIOLÓGICO

O antagonismo dos receptores NMDA, a neuromodulação glutamatérgica e os processos de neuroplasticidade fundamentam as ações antidepressivas da CET na atualidade. (Henter DI, Park LT and Zarate CA Jr; 2021) O glutamato extracelular

parece apresentar uma farmacodinâmica em forma de “U invertido”, uma dose menor de CET aumenta seus níveis até um pico, com decréscimos subsequentes em doses mais elevadas. (Moghaddam B et al; 1997) Distintas rotas de administração e dosagens determinam variações farmacocinéticas (concentração e duração plasmática) podendo afetar a eficácia e efeitos colaterais (frequência e intensidade) sendo a busca por novas rotas, doses e frequência um tópico central de investigação dessa substância em psiquiatria. (McIntyre RS et al; 2020) Um estudo recente demonstrou que o pico plasmático da cetamina IM não é tão semelhante da IV (64,4%) podendo justificar uma dose maior para essa rota (por exemplo 0,75 mg/kg) comparativamente a *standard* no uso IV (0,5 mg/kg). (Abuhelwa AY et al; 2022)

Embora exista uma garantia de segurança maior da via IV (a infusão pode ser suspensa) diferentemente quando o bolus IM é administrado, contudo nosso estudo ressalta a segurança dessa via sendo crucial frisar que seu uso em psiquiatria é subanestésica e reconhecidamente segura. (Green SM et al; 1999, Gharavifard M et al; 2015)

Além dos efeitos adversos serem dose-dependentes, outro aspecto importante que norteia a segurança e a tolerabilidade da substância experimental estudada é sua $\frac{1}{2}$ vida (~15 min), proporcionando uma duração curta dos efeitos indesejáveis. (Loo CK et al; 2016)

9.3 COMPARAÇÃO COM ACHADOS DE OUTROS ESTUDOS SIMILARES

A ação antidepressiva da CET-IM é demonstrada em alguns estudos com melhoras importantes nos escores de distintos instrumentos para esse desfecho em aplicações únicas ou em número reduzido: MADRS, HAM-D e BDI. (Zanicotti CG et al., 2012) (Chilukuri H et al., 2014) (Cigognini MA, Moreno RA, 2017) Recentemente, um estudo retrospectivo avaliou 420 pacientes que receberam CET-IM (93% deprimidos) que melhoraram 38% (PHQ-9) da linha de base a última aplicação. Quando comparada a outras vias (IV e SC) demonstrou resultados similares: taxas de resposta/remissão aguda de 75% (IV), 60% (IM) ou 100% (SC). (Loo CK et al; 2016) Recuperação sintomatológica e equivalência de resposta também foram encontradas na comparação entre CET-IM, CET oral e ECT (decréscimo na HAM-D nos 3 diferentes grupos [$p < 0,001$] e ausência de diferença entre estes [ANOVA]). (Kheirabadi D et al; 2020)

Há pouquíssimos estudos da CET no tratamento de manutenção em distintas rotas (IN e IV). (Daly EJ et al; 2019) (Sakurai H et al; 2020) Um relato de caso de uso prolongado em aplicações semanais (1 mg/kg) por 10 meses demonstrou a manutenção da resposta inicial da CET-IM e nenhuma implicação com segurança ou tolerabilidade. (Zanicotti CG et al., 2013)

Em nosso estudo, embora não ocorreram diferenças significativas com os efeitos colaterais com o GC na FII ($F=0,89$; $p=0,49$) e FIII ($F=1,28$; $p=0,237$), a frequência para alguns sintomas foi alta (FII = déficit de concentração [62,6%], sonolência [54,6%], cefaléia [49,1%], tensão [44,2%] e cansaço [44%], dentre outros) comparativamente a outros estudos: 2,3% em uma série de 2532 aplicações IM. (Ahuja et al; 2022) Nossos dados foram oriundos da busca ativa desses efeitos (UKU-SERS), prática recomendada, em contrapartida com as notificações espontâneas. (Gruwez B et al; 2004) O efeito nocebo também pode ser considerado. (Barsky AJ et al; 2002)

9.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo assinalado necessita ser interpretado considerando suas limitações quanto a generalização dos resultados: amostra pequena (pouco poder), uma possível limitação em cegar a CET (os efeitos psicomiméticos podem auxiliar na quebra do cegamento), uma faixa etária mais restrita (18-40 anos), ausência de instrumento padronizado para definir resistência (por exemplo, ATHF) e a realização de um único braço com uma amostra homogênea geograficamente.

9.4 IMPORTÂNCIA CLÍNICA E DIREÇÕES FUTURAS

Os resultados envolvidos na eficácia e segurança da CET-IM incentivam à universalização de seu uso. Nossa pesquisa testou a força da monoterapia dessa rota por um período de 8 meses versus um tratamento consagrado (um AD e um AP em doses médias) e não mostrou diferenças entre os dois tratamentos. (Spielmans GI et

al; 2016) A CET-IM poderá ser um recurso adicional, acessível e de fácil manejo para uma doença grave e complexa como a DRT.

O uso da CET-IM se tornou uma realidade nos EUA sendo a segunda rota de escolha para aplicação em clínicas. (Mathai DS et al; 2022) A DRT é uma doença complexa, heterogênea e com elevada morbimortalidade. O manejo da CET no seu tratamento requer uso monitorado e de equipe multidisciplinar especializada em transtornos de humor com capacidade para avaliar riscos, benefícios, aspectos consensuais, críticos e éticos para adequação de seu uso conforme pesquisadores e clínicos vem recomendando. (Schak KM et al; 2016) (Sanacora G et al; 2017) (Singh I et al; 2017)

A dose eficaz mínima utilizada, o benefício de infusões repetidas ao longo do tempo, a otimização da administração não-parenteral, a descoberta de agentes que apresentem menos efeitos colaterais, a comparação entre as diferentes vias de uso da CET e testes com outros metabólitos poderão contribuir para o avanço das terapêuticas que esse psicofármaco pode proporcionar para médicos, pacientes e familiares.

10 CONCLUSÃO

A CET-IM (0,75 mg/kg) demonstrou eficácia comparável quanto ao desfecho primário (MADRS) com o tratamento ativo (escitalopram 15 mg e aripiprazol 5 mg) segurança e tolerabilidade no tratamento agudo (1 mês) e de manutenção (6 meses) tendo seus benefícios mantidos na retirada (1 mês).

FONTES DE FOMENTO

Os recursos para realização desse projeto foram próprios. O Instituto CLAVE forneceu sua estrutura para atendimento (salas e equipamentos) dos voluntários. O PROGRUDA do IPq-HC-FMUSP contribuiu para publicação do primeiro artigo oriundo dessa tese.

REFERÊNCIAS

- aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, Mathew SJ. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 15;67(2):139-145. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.038.
- Abdallah CG, Jiang L, De Feyter HM, Fasula M, Krystal JH, Rothman DL, Mason GF, Sanacora G. Glutamate metabolism in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2014; 1;171(12):1320-1327. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14010067.
- Abuhelwa AY, Somogyi AA, Loo CK, Glue P, Barratt DT, Foster DJR. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Therapeutic and Adverse Effects of Ketamine in Patients With Treatment-Refractory Depression. *Clin Pharmacol Ther*. 2022; 112(3):720-729. doi: 10.1002/cpt.2640.
- Ahuja S, Brendle M, Smart L, Moore C, Thielking P, Robison R. Real-world depression, anxiety and safety outcomes of intramuscular ketamine treatment: a retrospective descriptive cohort study. *BMC Psychiatry*. 2022; 22(1):634. doi: 10.1186/s12888-022-04268-5.
- Akinfiresoye L, Tizabi Y. Antidepressant effects of AMPA and ketamine combination: role of hippocampal BDNF, synapsin, and mTOR. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; 230(2):291-298. doi: 10.1007/s00213-013-3153-2.
- American Psychiatric Association (APA) Practice guidelines for treating patients with major depressive disorder. Washington DC: American Psychiatric Association 2010.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR). Washington DC: American Psychiatric Association; 2022.
- Andrade C. Ketamine for Depression, 3: Does Chirality Matter? *J Clin Psychiatry*. 2017; 78(6):e674-e677. doi: 10.4088/JCP.17f11681.
- Arabzadeh S, Hakkikazazi E, Shahmansouri N, Tafakhori A, Ghajar A, Jafarinia M, Akhondzadeh S. Does oral administration of ketamine accelerate response to treatment in major depressive disorder? Results of a double-blind controlled trial. *J Affect Disord*. 2018; 235:236-241. doi: 10.1016/j.jad.2018.02.056.
- Ballard ED, Ionescu DF, Vande Voort JL, Niciu MJ, Richards EM, Luckenbaugh DA, Brutsche NE, Ameli R, Furey ML, Zarate CA Jr. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety. *J Psychiatr Res*. 2014; 58:161-166. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.07.027.
- Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 2002; 287(5):622-7. doi: 10.1001/jama.287.5.622.
- Bennabi D, Aouizerate B, El-Hage W, et al. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorder*. 2015; 171:137-141.
- Berlim MT and Turecki G. What is the meaning of treatment-resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *European Neuropsychopharmacology*. 2007; 17:696–707.
- Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007; 52(1):46-54. doi: 10.1177/070674370705200108.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000; 47(4):351-354. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00230-9.

Bonanno G, Giambelli R, Raiteri L, Tiraboschi E, Zappettini S, Musazzi L, Raiteri M, Racagni G, Popoli M. Chronic antidepressants reduce depolarization-evoked glutamate release and protein interactions favoring the formation of SNARE complex in the hippocampus. *J Neurosci*. 2005; 25(13):3270-3279. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5033-04.2005.

Bremner JD, Krystal JH, Putnam FW, Southwick SM, Marmar C, Charney DS, et al. Measurement of dissociative states with the Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress*. 1998; 11:125-36. doi: 10.1023/A:1024465317902

Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, Karam AN, Kaur J, Kostyuchenko S, Lépine JP, Levinson D, Matschinger H, Mora ME, Browne MO, Posada-Villa J, Viana MC, Williams DR, Kessler RC. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 2011; 9(90): 1-16. doi: 10.1186/1741-7015-9-90.

Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry*. 2007; 4:28–37.

Caddy C, Giaroli G, White TP, Shergill SS, Tracy DK. Ketamine as the prototype glutamatergic antidepressant: pharmacodynamic actions, and a systematic review and meta-analysis of efficacy. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014; 4(2):75-99. doi: 10.1177/2045125313507739.

Carneiro AM, Baptista MN, Moreno RA. Depression thoughts scale: association with depression rating scales. *J Depress Anxiety*. 2014; 3:1–6.

Carneiro AM, e Baptista MN. Desenvolvimento e propriedades psicométricas da Escala de Pensamentos Depressivos - EPD. *Revista Brasileira de Terapias Cognitivas*. 2012; 8:74–84. doi: 10.5935/1808-5687.20120012 76.

Carneiro AM, Fernandes F, Moreno RA. Hamilton depression rating scale and Montgomery-Asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. *Health Qual Life Outcomes*. 2015; 13:1–8. doi: 10.1186/s12955-015- 0235-3

Cavenaghi VB, da Costa LP, Lacerda ALT, Hirata ES, Miguel EC, Fraguas R. Subcutaneous Ketamine in Depression: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2021; 12:513068. doi: 10.3389/fpsy.2021.513068.

Chilukuri H, Reddy NP, Pathapati RM, Manu AN, Jollu S, Shaik AB. Acute antidepressant effects of intramuscular versus intravenous ketamine. *Indian J Psychol Med*. 2014; 36(1):71-76. doi: 10.4103/0253-7176.127258.

Cigognini MA and Moreno RA. Intramuscular Ketamine in Depression, Suicidal Thoughts and Anxiety: A Report on Two Case. *European Psychiatry*. 2017; 41:S420-S420.

Cigognini MA, Guirado AG, van de Meene D, Schneider MA, Salomon MS, de Alexandria VS, Adriano JP, Thaler AM, Fernandes FDS, Carneiro A, Moreno RA. Intramuscular ketamine vs. escitalopram and aripiprazole in acute and maintenance treatment of patients with treatment-resistant depression: A randomized double-blind clinical trial. *Front Psychiatry*. 2022; 22 (13):830301. doi: 10.3389/fpsy.2022.830301

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018; 391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.

Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, Dickens C, Ferrier IN, Geddes J, Gilbody S, Haddad PM, Katona C, Lewis G, Malizia A, McAllister-Williams RH, Ramchandani P, Scott J, Taylor D, Uher R; Members of the Consensus Meeting. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015; 29(5):459-525. doi: 10.1177/0269881115581093.

Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*. 2011; 71(1):43-64. doi: 10.2165/11587620-000000000-00000

Cruz LN, Polanczyk CA, Camey SA, Hoffmann JF, Fleck MP. Quality of life in Brazil: normative values for the WHOQOL-bref in a southern general population sample. *Qual Life Res*. 2011; 20(7):1123-9. doi: 10.1007/s11136-011-9845-3.

Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*. 2013; 11(126):1-8. doi: 10.1186/1741-7015-11-126.

Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, Thase ME, Winokur A, Van Nueten L, Manji H, Drevets WC. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75(2):139-148. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739.

Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, Lane R, Lim P, Duca AR, Hough D, Thase ME, Zajecka J, Winokur A, Divacka I, Fagiolini A, Cubala WJ, Bitter I, Blier P, Shelton RC, Molero P, Manji H, Drevets WC, Singh JB. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2019; 76(9):893-903. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189

Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JADS, et al. Confiabilidade da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV: versão clínica traduzida para o português. *Braz J Psychiatry*. 2001; 23:156-9. doi: 10.1590/S1516-44462001000300008

Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.

Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvatore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(8):793-802. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.90.

Duman RS, Li N, Liu RJ, Duric V, Aghajanian G. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology*. 2012; 62(1):35-41. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.044.

Dwyer JM, Duman RS. Activation of mammalian target of rapamycin and synaptogenesis: role in the actions of rapid-acting antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2013; 73(12):1189-1198. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.011.

European Medicines Agency. Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). London: European Medicines Agency (2018). p. 1–68.

Evans-Lacko S, Knapp M. Global patterns of workplace productivity for people with depression: absenteeism and presenteeism costs across eight diverse countries. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016; 51(11):1525-1537. doi: 10.1007/s00127-016-1278-4.

Fernandes F, Carneiro A, Campos RN, Soeiro-de-Souza MG, Barros VB, Moreno RA. SIGMA-VB: validity and reliability of the Brazilian Portuguese version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale using the Structured Interview Guide for the MADRS. *Braz J Psychiatry*. (2019) 41:297–302. doi: 10.1590/1516-4446-2018-0105 72.

Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, Vos T, Whiteford HA. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*. 2013; 10(11): e1001547. doi: 10.1371/journal.pmed.1001547.

Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Rev Saude Publica*. 2000; 34:178-83. doi: 10.1590/S0034-89102000000200012.

Forkmann T, Scherer A, Boecker M, Pawelzik M, Jostes R, Gauggel S. The Clinical Global Impression Scale and the influence of patient or staff perspective on outcome. *BMC Psychiatry*. 2011; 11(83). doi: 10.1186/1471-244X-11-83.

Freire MA, de Figueiredo VLM, Gomide A, et al. Hamilton Scale: a study of the psychometric characteristics in a sample from Southern Brazil. *J Bras Psiquiatr*. 2014; 63:281–9. doi: 10.1590/0047-20850000 0003673.

Furczyk K, Schutová B, Michel TM, Thome J, Büttner A. The neurobiology of suicide - A Review of post-mortem studies. *J Mol Psychiatry*. 2013; 1(1):2. doi: 10.1186/2049-9256-1-2.

Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv*. 2009; 60(11):1439-1445. doi: 10.1176/ps.2009.60.11.1439.

GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053):1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.

Gharavifard M, Boroumand Reza Zadeh B, Zamani Moghadam H. A Randomized Clinical Trial of Intravenous and Intramuscular Ketamine for Pediatric Procedural Sedation and Analgesia. *Emerg (Tehran)*. 2015; 3(2):59-63.

Gorenstein C, Andrade L, Zuardi A. *Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos Editorial; 2000.

Gorenstein C, Wang Y-P, Hungerbuhler I. *Instrumentos de Avaliação em Saúde Mental*. Porto Alegre: Artmed; 2016.

Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. *Br J Anaesth*. 1981; 53(8):805-810. doi: 10.1093/bja/53.8.805.

Greden JF, Riba MB and McInnis MG. *Treatment-Resistant Depression: A Roadmap for Effective Care*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2011.

Green SM, Hummel CB, Wittlake WA, Rothrock SG, Hopkins GA, Garrett W. What is the optimal dose of intramuscular ketamine for pediatric sedation? *Acad Emerg Med*. 1999; 6(1):21-26. doi: 10.1111/j.1553-2712.1999.tb00089.x.

Gruwez B, Gury C, Poirier MF, Bouvet O, Gérard A, Bourdel MC, Baylé FJ, Olié JP. Comparaison de deux outils de mesure des effets indésirables d'un traitement antidépresseur: la notification spontanée et l'échelle UKU [Comparison of two assessment tools of antidepressant side-effects: UKU scale versus spontaneous notification]. *Encephale*. 2004; 30(5):425-32. doi: 10.1016/s0013-7006(04)95457-7.

Haas DA, Harper DG. Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. *Anesth Prog*. 1992; 39(3):61-8. PMID: 1308374.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23:56–62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56

Hare BD, Ghosal S, Duman RS. Rapid Acting Antidepressants in Chronic Stress Models: Molecular and Cellular Mechanisms. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2017; 1:2470547017697317. doi: 10.1177/2470547017697317.

Harihar H, Dasari P, Srinivas JS. Intramuscular ketamine in acute depression: A report on two cases. *Indian J Psychiatry*. 2013; 55(2):186-188. doi: 10.4103/0019-5545.111461.

Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev*. 2009; 61(2):105-123. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.05.005.

- Henter ID, Park LT, Zarate CA Jr. Novel Glutamatergic Modulators for the Treatment of Mood Disorders: Current Status. *CNS Drugs*. 2021; 35(5):527-543. doi: 10.1007/s40263-021-00816-x.
- Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015; 23(1):1-21. doi: 10.1037/a0038550.
- Hinoi E, Takarada T, Tsuchihashi Y, Yoneda Y. Glutamate transporters as drug targets. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005; 4(2):211-220. doi: 10.2174/1568007053544093.
- Jha MK, Greer TL, Grannemann BD, Carmody T, Rush AJ, Trivedi MH. Early normalization of Quality of Life predicts later remission in depression: Findings from the CO-MED trial. *J Affect Disord*. 2016; 206:17-22. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.012.
- Jin JF, Zhu LL, Chen M, Xu HM, Wang HF, Feng XQ, Zhu XP, Zhou Q. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9:923-942. doi: 10.2147/PPA.S87271.
- Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry*. 2000; 157(9):1501-4. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1501.
- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2016; 1-21.
- Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34:119-38. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409.
- Kessler RC. The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2012; 35(1):1-14. doi: 10.1016/j.psc.2011.11.005.
- Kheirabadi D, Kheirabadi GR, Mirlohi Z, Tarrahi MJ, Norbaksh A. Comparison of Rapid Antidepressant and Antisuicidal Effects of Intramuscular Ketamine, Oral Ketamine, and Electroconvulsive Therapy in Patients with Major Depressive Disorder: A Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2020; 40(6):588-593. doi: 10.1097/JCP.0000000000001289.
- Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, Feder A, Iosifescu DV, Charney DS, Murrough JW. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(12):970-976. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.03.026.
- Lepine BA, Moreno RA, Campos RN, Couttolenc BF. Treatment-resistant depression increases health costs and resource utilization. *Braz J Psychiatry*. 2012; 34(4):379-88. doi: 10.1016/j.rbp.2012.05.009.
- Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry*. 2011; 69(8):754-761. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.015.
- Lima MS, Soares BG, Paoliello G, Machado Vieira R, Martins CM, Mota Neto JI, Ferrão Y, Schirmer DA, Volpe FM. The Portuguese version of the Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale: a validation study. *Braz J Psychiatry*. 2007; 29(3):246-9. doi: 10.1590/s1516-44462007000300010.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987; 334:1-100. doi: 10.1111/j.1600-0447.987.tb10566.x.
- Little A. Treatment-resistant depression. *Am Fam Physician*. 2009; 80(2):167-72. PMID: 19621857.
- Loo CK, Gálvez V, O'Keefe E, Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D, Leyden J, Harper S, Somogyi AA, Lai R, Weickert CS, Glue P. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2016; 134(1):48-56. doi: 10.1111/acps.12572.

- Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Ionescu DF, Nolan NM, Richards EM, Brutsche NE, Guevara S, Zarate CA. Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *J Affect Disord.* 2014; 159:56-61. doi: 10.1016/j.jad.2014.02.017.
- Lukasiewicz M, Gerard S, Besnard A, Falissard B, Perrin E, Sapin H, Tohen M, Reed C, Azorin JM; Emblem Study Group. Young Mania Rating Scale: how to interpret the numbers? Determination of a severity threshold and of the minimal clinically significant difference in the EMBLEM cohort. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2013; 22(1):46-58. doi: 10.1002/mpr.1379.
- Machado MO, Veronese N, Sanches M, Stubbs B, Koyanagi A, Thompson T, Tzoulaki I, Solmi M, Vancampfort D, Schuch FB, Maes M, Fava GA, Ioannidis JPA, Carvalho AF. The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med.* 2018; 16(1):112. doi: 10.1186/s12916-018-1101-z.
- Machado-Vieira R, Salvatore G, Ibrahim LA, Diaz-Granados N, Zarate CA Jr. Targeting glutamatergic signaling for the development of novel therapeutics for mood disorders. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(14):1595-1611. doi: 10.2174/138161209788168010.
- Malhi GS, Hitching R, Berk M, Boyce P, Porter R, Fritz K. Pharmacological management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2013; 127(443):6-23. doi: 10.1111/acps.12122.
- Mathai DS, Lee SM, Mora V, O'Donnell KC, Garcia-Romeu A, Storch EA. Mapping consent practices for outpatient psychiatric use of ketamine. *J Affect Disord.* 2022; 312:113-121. doi: 10.1016/j.jad.2022.06.036.
- McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med.* 2015; 45(4):693-704. doi: 10.1017/S0033291714001603.
- McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS, Barakat M, Miguelez M. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord.* 2014; 156:1-7. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.043.
- McIntyre RS, Lee Y, Mansur RB. Treating to target in major depressive disorder: response to remission to functional recovery. *CNS Spectr.* 2015; 20(1):20-30; doi: 10.1017/S1092852915000826.
- McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrrough JW, Berk M, Brietzke E, Dodd S, Gorwood P, Ho R, Iosifescu DV, Lopez Jaramillo C, Kasper S, Kratiuk K, Lee JG, Lee Y, Lui LMW, Mansur RB, Papakostas GI, Subramaniapillai M, Thase M, Vieta E, Young AH, Zarate CA Jr, Stahl S. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry.* 2021; 178(5):383-399. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081251.
- McIntyre RS. Using measurement strategies to identify and monitor residual symptoms. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74(2):14-8. doi: 10.4088/JCP.12084su1c.03.
- Memon RI, Naveed S, Faquih AE, Fida A, Abbas N, Chaudhary AMD, Qayyum Z. Effectiveness and Safety of Ketamine for Unipolar Depression: A Systematic Review. *Psychiatr Q.* 2020; 91(4):1147-1192. doi: 10.1007/s11126-020-09830-6.
- Millan MJ, Goodwin GM, Meyer-Lindenberg A, Ove Ögren S. Learning from the past and looking to the future: Emerging perspectives for improving the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25(5):599-656. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.01.016.
- Miret M, Ayuso-Mateos JL, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Depressive disorders and suicide: Epidemiology, risk factors, and burden. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(10):2372-2374. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.008
- Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions

associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci.* 1997; 17(8):2921-7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-08-02921.1997.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG; CONSORT. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2012; 10(1):28-55. doi: 10.1016/j.ijsu.2011.10.001.

Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet.* 2001; 357:1191-4. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04337-3 66.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979; 134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382

Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv.* 2014; 65(8):977-87. doi: 10.1176/appi.ps.201300059.

Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, Iqbal S, Pillemer S, Foulkes A, Shah A, Charney DS, Mathew SJ. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2013; 170(10):1134-1142. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13030392.

Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, aan het Rot M, Collins KA, Mathew SJ, Charney DS, Iosifescu DV. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry.* 2013; 74(4):250-256. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.06.022.

Naughton M, Clarke G, O'Leary OF, Cryan JF, Dinan TG. A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use, and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. *J Affect Disord.* 2014; 156:24-35. doi: 10.1016/j.jad.2013.11.014.

Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB; APA Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *Am J Psychiatry.* 2015; 172(10):950-966. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15040465.

Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62(16):5-9.

Overall JE Gorham DR. The brief psychiatry rating scale. *Psychol Rep.* 1962; 10:799-812. doi: 10.2466/pr0.1962.10.3.799.

Palucha A, Pilc A. Metabotropic glutamate receptor ligands as possible anxiolytic and antidepressant drugs. *Pharmacol Ther.* 2007; 115(1): 116-147. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.04.007.

Perlis RH. A clinical risk stratification tool for predicting treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2013; 74(1):7-14. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.12.007.

Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Pharmacologic approaches to treatment-resistant depression: a re-examination for the modern era. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(5):709-722. doi: 10.1517/14656561003614781.

Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2009; 66(5):522-526. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.04.029.

Ragguett RM, Tamura JK, McIntyre RS. Keeping up with the clinical advances: depression. *CNS Spectr.* 2019; 24(S1):25-37. doi: 10.1017/S1092852919001159.

- Rajkumar R, Fam J, Yeo EY, Dawe GS. Ketamine and suicidal ideation in depression: Jumping the gun? *Pharmacol Res.* 2015; 99:23-35. doi: 10.1016/j.phrs.2015.05.003.
- Rasmussen KG. Has psychiatry tamed the "ketamine tiger?" Considerations on its use for depression and anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016; 64:218-24. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.01.002.
- Regard M. Cognitive rigidity and flexibility: a neuropsychological study. *A Compendium of neuropsychological tests.* Oxford: Oxford University Press; 1998.
- Reich DL, Silvey G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth.* 1989; 36(2):186-197. doi: 10.1007/BF03011442.
- Rey A. Figuras Complexas de Rey - Teste de Cópia e de reprodução de memória de figuras Geométricas Complexas: Manual - Revisão técnica e tradução Terezinha Rey e Lucia Fleury Franco; adaptação brasileira de Margareth da Silva Oliveira. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1998/1999.
- Riedel M, Möller HJ, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, Kronmüller K, Nickel T, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Seemüller F. Response and remission criteria in major depression--a validation of current practice. *J Psychiatr Res.* 2010; 44(15):1063-8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.03.006.
- Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FP, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord.* 2012; 137:35-45. doi: 10.1016/j.jad.2011.02.020.
- Rush AJ, Thase ME, Dubé S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry.* 2003; 53(8):743-753. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00088-x.
- Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, Warden D, Morris DW, Luther JF, Husain MM, Cook IA, Shelton RC, Lesser IM, Kornstein SG, Wisniewski SR. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry.* 2011; 168(7):689-701. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111645.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006; 163(11):1905-1917. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
- Sakurai H, Jain F, Foster S, Pedrelli P, Mischoulon D, Fava M, Cusin C. Long-term outcome in outpatients with depression treated with acute and maintenance intravenous ketamine: A retrospective chart review. *J Affect Disord.* 2020; 276:660-666. doi: 10.1016/j.jad.2020.07.089.
- Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, Summergrad P, Nemeroff CB; American Psychiatric Association (APA) Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry.* 2017; 74(4):399-405. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0080.
- Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology.* 2012; 62(1):63-77. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.036.
- Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7(5):426-437. doi: 10.1038/nrd2462.
- Santen G, Danhof M, Della Pasqua O. Sensitivity of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale to response and its consequences for the assessment of efficacy. *J Psychiatr Res.* 2009; 43(12):1049-56. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.02.001.
- Saveanu R, Etkin A, Duchemin AM, Goldstein-Piekarski A, Gyurak A, Debattista C, Schatzberg AF, Sood S, Day CV, Palmer DM, Rekshan WR, Gordon E, Rush AJ, Williams LM. The International Study

- to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D): outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res.* 2015 61:1-12. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.12.018.
- Schak KM, Vande Voort JL, Johnson EK, Kung S, Leung JG, Rasmussen KG, Palmer BA, Frye MA. Potential Risks of Poorly Monitored Ketamine Use in Depression Treatment. *Am J Psychiatry.* 2016; 173(3):215-8. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15081082.
- Schulz KF and Grimes DA. Allocation concealment in randomized trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002; 359: 614-618. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07750-4
- Segmiller F, R  ther T, Linhardt A, Padberg F, Berger M, Pogarell O, M  ller HJ, Kohler C, Sch  le C. Repeated S-ketamine infusions in therapy resistant depression: a case series. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(9):996-998. doi: 10.1002/jcph.122.
- Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996; 11:89-95. doi: 10.1097/00004850-199606003-00015.
- Sheehan DV, Nakagome K, Asami Y, Pappadopulos EA, Boucher M. Restoring function in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2017; 215:299-313. doi: 10.1016/j.jad.2017.02.029
- Shiroma PR, Johns B, Kuskowski M, Wels J, Thuras P, Albott CS, Lim KO. Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression. *J Affect Disord.* 2014; 155:123-129. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.036.
- Singh I, Morgan C, Curran V, Nutt D, Schlag A, McShane R. Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight. *Lancet Psychiatry* 2017; 4(5):419-426. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30102-5.
- Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, Pinter C, Murrough JW, Sanacora G, Shelton RC, Kurian B, Winokur A, Fava M, Manji H, Drevets WC, Van Nueten L. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients with Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry.* 2016; 173(8):816-826. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16010037.
- Soares I, Carneiro AV. Intention-to-treat analysis in clinical trials: principles and practical importance. *Rev Port Cardiol.* 2002; 21:1191-8
- Sos P, Klirova M, Novak T, Kohutova B, Horacek J, Palenicek T. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013; 34(4):287-293. PMID: 23803871.
- Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J. Treatment-resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999; 9:83-91. doi: 10.1016/s0924-977x(98)00004-2
- Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med.* 2013; 10(3):e1001403. doi: 10.1371/journal.pmed.1001403.
- Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive Atypical Antipsychotic Treatment for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Depression, Quality of Life, and Safety Outcomes. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2016; 14(2):244-265. doi: 10.1176/appi.focus.140202
- Spreen O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests.* Oxford: Oxford University Press; 1998.
- Stahl SM. Mechanism of action of ketamine. *CNS Spectr.* 2013; 18(4):171-174. doi: 10.1017/S109285291300045X.
- StataCorp L. *Stata data analysis and statistical Software.* Spec Ed Rel. 2007; 10:733.

- Streiner D, Geddes J. Intention to treat analysis in clinical trials when there are missing data. *Evid Based Ment Health*. 2001; 4(3):70-1. doi: 10.1136/ebmh.4.3.70.
- Szymkowicz SM, Finnegan N, Dale RM. A 12-month naturalistic observation of three patients receiving repeat intravenous ketamine infusions for their treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2013; 147(1-3):416-420. doi: 10.1016/j.jad.2012.10.015.
- Taylor RW, Marwood L, Oprea E, DeAngel V, Mather S, Valentini B, Zahn R, Young AH, Cleare AJ. Pharmacological Augmentation in Unipolar Depression: A Guide to the Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020; 23(9):587-625. doi: 10.1093/ijnp/pyaa033.
- Watkins JC, Jane DE. The glutamate story. *Br J Pharmacol*. 2006; 147(1):S100-108. doi: 10.1038/sj.bjp.0706444.
- Wechsler D. *Abbreviated Scale of Intelligence*. New York, NY: Psychological Corporation; 1999.
- Witt K, Potts J, Hubers A, Grunebaum MF, Murrough JW, Loo C, Cipriani A, Hawton K. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020; 54(1):29-45. doi: 10.1177/0004867419883341.
- World Health Organization (WHO). *Preventing suicide: a global imperative*. Geneva: World Health Organization; 2014.
- World Health Organization (WHO). *International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11)*, Geneva: World Health Organization; 2018.
- World Medical Association. *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. *JAMA*. 2013; 310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
- Yamamoto S, Ohba H, Nishiyama S, Harada N, Kakiuchi T, Tsukada H, Domino EF. Subanesthetic doses of ketamine transiently decrease serotonin transporter activity: a PET study in conscious monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38(13):2666-2274. doi: 10.1038/npp.2013.176.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978; 133:429–35. doi: 10.1192
- Z Rihmer and X Gonda. Pharmacological prevention of suicide in patients with major mood disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013; 37:2398-2403.
- Zanicotti CG, Perez D, Glue P. Case report: long-term mood response to repeat dose intramuscular ketamine in a depressed patient with advanced cancer. *J Palliat Med*. 2013; 16(7):719-720. doi: 10.1089/jpm.2013.0057.
- Zanicotti CG, Perez D, Glue P. Mood and pain responses to repeat dose intramuscular ketamine in a depressed patient with advanced cancer. *J Palliat Med*. 2012; 15(4):400-403. doi: 10.1089/jpm.2011.0314.
- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018; 70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198.
- Zarate C, Duman RS, Liu G, Sartori S, Quiroz J, Murck H. New paradigms for treatment-resistant depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1292:21-31. doi: 10.1111/nyas.12223.
- Zarate CA Jr, Brutsche N, Laje G, Luckenbaugh DA, Venkata SL, Ramamoorthy A, Moaddel R, Wainer IW. Relationship of ketamine's plasma metabolites with the response, diagnosis, and side effects in major depression. *Biol Psychiatry*; 2012 15;72(4):331-338. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.004.
- Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, Selter J, Marquardt CA, Liberty V, Luckenbaugh DA. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar

depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. 2012; 71(11):939-946. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.010.