

## Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão integrativa

Use of ketamine in treatment-resistant depression: an integrative review

Uso de ketamina en la depresión resistente al tratamiento: una revisión integradora

Recebido: 08/11/2022 | Revisado: 20/11/2022 | Aceitado: 21/11/2022 | Publicado: 28/11/2022

**Anderson Lima Mascarenhas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4778-2807>  
Universidade de Salvador, Brasil  
E-mail: [lima\\_1995@oulook.com](mailto:lima_1995@oulook.com)

**Marinalva Cerqueira Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1913-2893>  
Universidade de Salvador, Brasil  
E-mail: [cerqueiramarinalva17@gmail.com](mailto:cerqueiramarinalva17@gmail.com)

**Marcos Paulo Santos Passos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-4650>  
Universidade de Salvador, Brasil  
E-mail: [marcospaulo\\_passos@hotmail.com](mailto:marcospaulo_passos@hotmail.com)

### Resumo

A depressão é uma doença que tem se apresentado comumente e com muita frequência na atualidade, entretanto, ela promove resultados incapacitantes sob a mente dos indivíduos em um contexto mundial. Diante do exposto, o presente estudo tem por intuito analisar a eficácia do uso da cetamina nos pacientes com depressão resistente ao tratamento. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados SCIELO, LILACS, PubMed e Portal CAPES, durante o período de setembro e outubro de 2022, utilizando os seguintes descritores “CETAMINA”, “TRANSTORNO DEPRESSIVO RESISTENTE A TRATAMENTO” e “TERAPÊUTICA”, além disso os descritores foi unido pelos conectivos “AND” e “OR”. Foram utilizados como critérios de inclusão artigos disponíveis na íntegra, de forma gratuita e publicados entre 2015 e 2022. Já como critérios de exclusão artigos que não contemplem a temática sobre a utilização da cetamina na depressão resistente ao tratamento institucionalizados, estudos duplicados e revisões da literatura. Após a coleta por meio dos critérios estabelecidos, elegeram-se seis artigos, tendo em vista que estes apresentavam uma escolha randomizada referente aos participantes e ao grupo de controle para a utilização da cetamina para tratamento da depressão resistente ao tratamento. Conclui-se que a cetamina se apresentou como um medicamento que apresenta resposta positiva para o tratamento dos quadros da depressão resistente ao tratamento, além de apresentar resposta rápida e com poucos efeitos adversos. Entretanto, é preciso colocar em evidência que embora alguns testes apresentassem um número pequeno de participantes em seus ensaios clínicos, estes ensaios descreveram apontaram uma ação inconsistente da cetamina com relação a mudança de humor dos participantes.

**Palavras-chave:** Cetamina; Transtorno depressivo resistente a tratamento; Terapêutica.

### Abstract

Depression is a disease that has appeared commonly and very frequently nowadays, however, it promotes disabling results in the minds of individuals in a global context. Given the above, the present study aims to analyze the effectiveness of the use of ketamine in patients with treatment-resistant depression. This is an integrative literature review, carried out in the SCIELO, LILACS, PubMed and CAPES Portal databases, during the period of September and October 2022, using the following descriptors “KETAMINE”, “TREATMENT-RESISTANT DEPRESSIVE DISORDER” and “THERAPEUTIC”, in addition, the descriptors were joined by the connectives “AND” and “OR”. Articles available in full, free of charge and published between 2015 and 2022 were used as inclusion criteria. As exclusion criteria, articles that do not address the issue of the use of ketamine in institutionalized treatment-resistant depression, duplicate studies and literature reviews. After collection through the established criteria, six articles were chosen, considering that they presented a random choice regarding the participants and the control group for the use of ketamine for the treatment of treatment-resistant depression. It is concluded that ketamine presented itself as a drug that presents a positive response for the treatment of treatment-resistant depression, in addition to presenting a rapid response and with few adverse effects. However, it is necessary to point out that although some tests had a small number of participants in their clinical trials, these trials described an inconsistent action of ketamine in relation to changes in the mood of the participants.

**Keywords:** Ketamine; Depressive disorder treatment-resistant; Therapy.

## Resumen

La depresión es una enfermedad que ha aparecido de manera común y muy frecuente en la actualidad, sin embargo, promueve resultados incapacitantes en la mente de los individuos en un contexto global. Dado lo anterior, el presente estudio tiene como objetivo analizar la efectividad del uso de ketamina en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Se trata de una revisión integrativa de la literatura, realizada en las bases de datos del Portal SCIELO, LILACS, PubMed y CAPES, durante el período de septiembre y octubre de 2022, utilizando los siguientes descriptores “KETAMINA”, “TRATAMIENTO DEPRESIVO RESISTENTE AL TRASTORNO” y “TERAPÉUTICO”, además, los descriptores fueron unidos por los conectores “AND” y “OR”. Se utilizaron como criterios de inclusión artículos disponibles en su totalidad, de forma gratuita y publicados entre 2015 y 2022. Como criterios de exclusión, artículos que no aborden el tema del uso de ketamina en la depresión institucionalizada resistente al tratamiento, estudios duplicados y revisiones bibliográficas. Después de la recolección a través de los criterios establecidos, se eligieron seis artículos, considerando que presentaban una elección aleatoria en cuanto a los participantes y al grupo control para el uso de ketamina para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. Se concluye que la ketamina se presentó como un fármaco que presenta respuesta positiva para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, además de presentar una respuesta rápida y con pocos efectos adversos. Sin embargo, es necesario señalar que aunque algunas pruebas tuvieron un número reducido de participantes en sus ensayos clínicos, estos ensayos describieron una acción inconsistente de la ketamina en relación con los cambios en el estado de ánimo de los participantes.

**Palabras clave:** Ketamina; Trastorno depresivo resistente al tratamiento; Terapia.

## 1. Introdução

A depressão é uma doença que tem se apresentado comumente e com muita frequência na atualidade, entretanto, ela promove resultados incapacitantes sob a mente dos indivíduos em um contexto mundial (Alcantara, et al., 2003). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 350 milhões de pessoas de todas as idades sofrem com a depressão e a sua maior prevalência é em pessoas do sexo feminino, tendo iniciado os primeiros sinais dessa doença com idade entre 17 e 25 anos (Filgueira, et al., 2007)

De acordo com Vieira (2008), a depressão é uma comorbidade que tem se tornado um problema socioeconômico grave, por conta dos diversos prejuízos relacionados ao funcionamento global dos indivíduos que sofrem com essa doença, de forma a incapacitá-los tanto para o desenvolvimento de suas atividades laborais, quanto para as demais atividades do seu dia a dia.

São diversos subtipos de depressão e, a depressão resistente ao tratamento (DRT), pode ser compreendido como um transtorno que possui grande relevância dentre os demais tipos manifestos, podendo ser definido como uma falha que o organismo apresenta para dar uma resposta a dois ou mais ensaios de monoterapia com fármacos antidepressivos ou um tipo de ausência de resposta a quatro ou mais ensaios de terapias antidepressivas diferentes (Johnston, et al., 2019; Cooper, et al., 2017).

Para os pacientes com a DRT existem outros tipos de medidas terapêuticas a exemplo da ECT, a terapia eletroconvulsiva (Altinay, Karne & Anand, 2019; Haq, et al., 2015). Segundo Verwijk, et al. (2017) a terapia eletroconvulsiva é realizada através da indução de convulsões por meio de corrente elétrica com o intuito de realizar uma reorganização das conexões neurais cerebrais. E, mesmo sendo considerado seguro e apresentar bons resultados para diversos tipos de transtornos mentais, a ECT está associada aos efeitos deletérios e possui ação demorada.

Conforme os estudos de Naughton, et al. (2014) e Han, et al. (2016) verificaram a partir de seus estudos que um anestésico conhecido teria efeito antidepressivo, até mesmo nos casos mais resistentes. Este anestésico é a cetamina, que foi descoberta na década de 60, sendo utilizada inicialmente como anestésico e, em alguns casos e em menor proporção, como analgésico.

Somente muito tempo depois é que verificou-se que a sua ação antagonista dos receptores de glutamato/aspartato, que são os receptores N-metil-D-aspartato ou o NMDA, ficou evidenciada como antidepressivo, tendo em vista que o glutamato é um importante neurotransmissor e ele está envolvido no processo de modulação das mais variadas atividades cerebrais

(Mohammed & Mansour, 2020). Dessa forma, a cetamina passou a ser estudada para uma maior compreensão quanto ao seu potencial relacionado a regulação neural e para utilização nos casos de transtornos mentais, possibilitando uma outra alternativa para o tratamento da DRT.

Na contemporaneidade, observa-se a existência de diversas pesquisas que indicam a cetamina ministrada em baixas doses e seu efeito rápido como antidepressivo. Segundo Mohammed & Mansour (2020) nos Estados Unidos da América (EUA), a Food and Drug Administration (FDA), a agência federal de regulação e controle de medicamentos já aprovou, no ano de 2019, o uso e a comercialização de um isômero da cetamina para ser utilizada na terapia da DRT.

Diante do exposto, o presente estudo tem por intuito analisar a eficácia do uso da cetamina nos pacientes com depressão resistente ao tratamento. Tendo em vista que a cetamina é um fármaco que se apresenta como uma alternativa promissora contra a DRT, assim, este estudo visa investigar sobre a aplicação da cetamina com antidepressivo, além de apresentar novas informações com relação a sua utilização para o tratamento da DRT.

## 2. Fundamentação Teórica

“A palavra depressão origina-se do latim e é composta de duas outras palavras: “de” (baixar) e “premere” (pressionar), isto é, “deprimere” que, literalmente, significa “pressionar para baixo” (Vieira, 2008, p. 27).

Constata-se que desde o surgimento histórico, a depressão é diagnosticada de forma diferente, sendo relacionada com linhas de pesquisas de estudiosos, pesquisadores de formas distintas, onde teóricos se contradizem em relação ao termo. (Baptista, 2004).

Segundo Cordas (2002) a depressão é conhecida há muito tempo, inicialmente como loucura, melancolia, mania, fúria divina, possessão, bruxaria, tristeza, demência, psicose. Até se chegar ao Transtorno Depressivo um grande caminho foi percorrido paralelo a história da nossa civilização.

De acordo com Cordas (2002) a depressão vem sendo estudada a partir de algumas teorias. A teoria hipocrática afirmava que a bile negra - conhecida como um fluido básico - em excesso provocava o que hoje denominamos de depressão. Outras teorias explicavam a depressão baseando-se na possessão demoníaca da alma.

Segundo Wolpert (2003) na antiguidade o estigma vinculado à depressão não era igual a hoje, pois o portador de depressão era considerado um ser bastante superior. Para Aristóteles, a melancolia era o temperamento do artista criativo em decorrência da crença de que a criatividade era promovida pela bÍlis negra.

Na Grécia Antiga havia afirmações de que o medo ou a depressão de forma prolongados significava melancolia. Acreditava-se que a doença mental pudesse ser infligida pelos deuses como punição por alguma impunidade. Hipócrates, nos séculos IV e V antes de Cristo, descrevia a melancolia como uma condição associada à aversão ao alimento, desalento, abatimento, insônia, irritabilidade e inquietude, como também a uma tristeza mórbida e intensa que era contra a vontade do paciente e que, às vezes podia se intercalar com quadros de exaltação de humor (Alcantara, et.al., 2003).

Atualmente, predominam as explicações apoiadas nos neurotransmissores como, por exemplo, a diminuição da serotonina e dopamina no cérebro do portador de depressão; esses neurotransmissores estão intimamente ligados às emoções (Alcantara, et al., 2003).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2001), a depressão pode ser classificada como um grande problema de saúde pública, estando entre a quarta de todas as doenças onerosas, haja vista as consequências causadas ao indivíduo, podendo levar até o suicídio. Essa patologia, chamada atualmente de “o grande mal do século” é considerada um transtorno de humor, que precisa ser identificado e tratado. É um transtorno mental bastante comum nos dias de hoje, somente na América Latina existe estima-se que 24 milhões de pessoas sofram da doença (Gabriel, 2007).

## 2.1 A depressão

A depressão é uma doença caracterizada por mudanças no comportamento, no ânimo e, principalmente, nos estados de humor em variados níveis dos indivíduos portadores. Os pacientes depressivos distorcem consistentemente suas interpretações dos acontecimentos, de modo que eles mantêm visões negativas de si próprias, do ambiente e do futuro. A depressão pode comprometer o físico e o psicológico, provocando alteração do pensamento, influenciando na forma como a pessoa percebe o mundo, entende as coisas e manifesta emoções, e na disposição e no prazer com a vida (Vieira, 2008).

Vieira (2008) afirma que nos estados depressivos, as funções psíquicas encontram-se perturbadas em seu conjunto e destaca como alguns sintomas importantes: a tristeza vital, a angústia e a inibição da psicomotricidade. Essa desordem pode impor severas limitações ao ser humano, e ser mais incapacitante que muitas doenças crônicas, pois pode reduzir a produtividade, ocasionando ausências no trabalho, falta de vontade de viver, sentimento de cansaço e de inferioridade, e dificuldade em tomar decisões (Paulo, 2005).

O que se observa no quadro clínico da depressão são sentimentos de tristeza e vazio intenso, o deprimido tende a agir como se a vida fosse movida por uma obrigação, perdendo a disposição para realizar atividades cotidianas. A sua vida parece tornar-se apática, sem graça, não tendo expectativa de futuro, vivendo o presente como se a cada dia fosse um tormento. (Canale & Furlan, 2006). Sendo assim, a depressão de uma forma geral pode ser considerada uma doença crônica caracterizada por períodos de piora e melhora dos sintomas, resultando em complicações como: efeito na saúde física, impacto nas atividades do dia a dia e nos relacionamentos, abuso de substâncias e risco de suicídio. Essa patologia pode afetar qualquer tipo de pessoa, porém algumas estão mais predispostas do que outras. Sobre os fatores de risco para o desenvolvimento da depressão, Brunner & Suddarth (2005, p. 74) afirmam que:

A história familiar é um problema focal, situações estressantes, a falta de habilidade que o ser humano tem em reconhecer suas próprias emoções (autoconhecimento emocional), relacionamento com outras pessoas, as perdas e crises familiares, a pobreza, falta de sistema de apoio, história de abuso físico ou sexual, abuso de substância atual, assim como episódio prévios de depressão, início antes dos 40 anos de idade, comorbidade clínica, tentativas progressivas de suicídio, geralmente o sexo feminino são mais frequentes, são importantes fatores de risco para o início da depressão.

De acordo com Filgueira, et al. (2007) entre os fatores de risco para a depressão destacam-se: o gênero, a idade, história pessoal, história familiar, estressores sociais e perdas.

Com relação ao gênero, o autor afirma que as mulheres estão mais propensas e apresentam maior risco de desenvolvimento de depressão, em comparação aos homens. Ao contrário dos homens que tendem a mascarar a sua depressão (talvez por isso a menor taxa relatada de depressão em homens), a mulher procura ajuda com mais frequência.

Quando o autor se refere à idade, ele afirma que o início da depressão é mais comum entre os 20 e 40 anos de idade, e que os jovens vivenciam episódios depressivos com riscos mais elevados, inclusive o risco de suicídio. Quanto à história pessoal, o autor alega que a maioria dos indivíduos com história prévia de depressão tem uma maior probabilidade para novos episódios depressivos do que o indivíduo que nunca apresentou.

A história familiar de depressão, ou seja, a presença de episódios depressivos em membros da família aumenta o risco para outros membros; assim como a depressão materna influencia também diretamente na criança. Em um ciclo perpetuador, apresentar depressão durante a infância aumenta o risco de depressão na idade adulta. Além disso, sabe-se que os companheiros de pacientes deprimidos também apresentam risco aumentado de desenvolver essa doença (FILGUEIRA, et al., 2007).

No que se refere aos estressores sociais e às perdas, o autor relata que as pessoas que apresentaram episódios depressivos graves, frequentemente relataram eventos estressantes como: perdas de parentes, aposentadoria, traumas, doença

crônica, entre outros. A separação dos pais, a perda de um companheiro (por divórcio ou morte), a ocorrência de abuso físico e experiências de medo, também são capazes de desencadear um episódio depressivo. Os indivíduos que desenvolvem depressão após uma perda, provavelmente apresentam também fatores predisponentes (genéticos e/ou ambientais).

Um outro fator que também precisa ser levado em consideração quando se fala em depressão, segundo Fontenelle (2008) é o fator hereditário, ou seja, a genética que revela uma pré-disposição em certas pessoas para desenvolver tal patologia mais do que outras. Segundo Fontenelle (2008, p. 55):

O fator hereditariedade tem grande relevância na depressão. Não que o fato de ter alguém com histórico da doença na família seja determinante, mas é certamente mais um aspecto que deve ser acompanhado de perto, da mesma forma como é feito em outros tipos de patologias. Por tratar-se de um transtorno mental, muitas vezes ignora-se a prevalência da doença como forma de fuga ao problema.

Desta forma, não se deve analisar a depressão de forma isolada, porque suas causas estão unidas a diversos fatores, como os biológicos, genéticos, neuroquímicos, ambientais, entre outros. Os aspectos psicológicos e emocionais têm também uma participação e colaboração decisiva nos quadros depressivos, e estes se encontram diretamente ligados às experiências de perda.

Em relação ao diagnóstico, Oliveira & Lima (2003) afirmam que são vários os fatores que podem contribuir com as dificuldades encontradas para realização do diagnóstico, assim como para o tratamento da depressão. O indivíduo pode entender que os sintomas depressivos são como reações normais à condição médica, pois na depressão pode ocorrer a presença de sintomas físicos como dores, cansaço e falta de energia. Em decorrência da variedade de sintomas e da ausência de alguns exames com objetivo confiável, o diagnóstico da depressão nem sempre pode ser realizado de uma maneira simples e direto. Segundo Louzã Neto (2007, p. 228):

Os clínicos e até mesmo alguns psiquiatras não estão habilitados para diagnosticar o transtorno. Em decorrência disto existe um grande número de pessoas utilizando antidepressivos sem reconhecimento de elementos sugestivos desse transtorno o que apresenta tendência a piorar o quadro clínico e o prognóstico desses pacientes, demonstrando necessidade de se fazer treinamento mínimo com o corpo médico geral para que identifiquem a depressão. Com o tratamento correto, a morbimortalidade diminui consideravelmente.

Existe uma grande dificuldade para diagnosticar a depressão no indivíduo, pois alguns sintomas depressivos se assemelham com outras patologias.

## **2.2 Subtipos da depressão**

Segundo Wolpert (2003) muitos são os sintomas da depressão, mas nem sempre os mesmos são de fácil reconhecimento e por isso podem ser confundidos com outras patologias. Para esse autor, os principais sinais e sintomas da depressão são: sentimentos tristes e melancólicos; perda de interesse por atividades consideradas agradáveis anteriormente (como sexo ou outras atividades); dificuldade para dormir ou excesso de sono; agitação ou retardo psicomotor; sentimento de cansaço ou indisposição; sentimento de inferioridade ou culpa; dificuldade de concentração, organização do pensamento, memória ou dificuldade tomar decisões; pensamento de morte ou suicídio.

De acordo com Dalgalarrodo (2015) convém ressaltar que os sintomas afetivos da depressão estão relacionados com a perda do sentido da vida, da alegria, e podem conduzir ao isolamento, tristeza persistente e profunda, sentimento de melancolia, choro fácil e frequente, apatia, perda do interesse em atividades que se interessava anteriormente. Pode ocorrer também uma falta de sentimento - o indivíduo refere não conseguir sentir nada -, irritabilidade, inquietação aumentada quando ouvem ruídos, vozes e/ou pessoas, angústia, ansiedade, desesperança, pensamentos negativos, desespero e aflição, sentimento

de tédio, aborrecimento crônico, dificuldades de tomar decisões. Com relação às alterações da esfera instintiva, o indivíduo apresenta desânimo, diminuição da vontade de viver, anedonia (incapacidade de sentir prazer), hipobulia (diminuição ou a incapacidade do potencial volitivo). Existe ainda o cansaço e a fadiga, e o indivíduo sente constantemente o corpo pesado; insônia ou hipersonia, perda ou aumento do apetite, constipação, palidez, pele fria com diminuição de turgor, diminuição da libido e também da resposta sexual. Os pacientes podem apresentar ainda: ruminções com mágoas antigas, negativismo e pessimismo com relação a qualquer coisa, visão de mundo com marcas de tédio, ideias de desaparecimento, vontade de dormir e não mais acordar e até mesmo a ideia da morte, com planos e atos suicidas.

As alterações da volição e da psicomotricidade são de negativismo (o paciente recusa alimentos e a interação pessoal), mutismo (recusa em falar), estupor hipertônico ou hipotônico, aumento na latência entre as perguntas e respostas, tendência a permanecer na cama o dia todo em ambientes escuros e recusa de receber pessoas. (Dalgalarondo, 2015). Ainda segundo esses autores, é importante o conhecimento dos sinais e sintomas, para que os mesmos sejam detectados e o indivíduo possa ser encaminhado para um tratamento, a fim de que a patologia não se agrave com o passar do tempo.

O Ministério da Saúde classifica a depressão, em relação aos níveis de gravidade, em leve, moderada e grave (Brasil, 2018). Na depressão leve o paciente apresenta sintomas como humor deprimido, anedonia, falta de energia, porém ele não para suas funções completamente. Na depressão moderada os pacientes exibem os mesmos sintomas, porém já apresentam dificuldades em executar suas funções. Na depressão grave, aparecem os seguintes sintomas: humor deprimido, anedonia, falta de energia, considerável inquietação e agitação, ou retardo psicomotor, podendo cursar com sintomas psicóticos, como delírios e alucinações.

Ainda sobre os sinais e sintomas da depressão, Louzã Neto (2007, p. 223) afirma que: “a combinação dos sinais e sintomas depressivos dá origem a alguns subtipos como: distímia, depressão atípica, melancólica ou endógena, psicótica, estupor depressivo, agitada ou ansiosa, secundária orgânica” (Quadro 1). Classificar a depressão em subtipos é importante, pois os variados quadros clínicos da depressão diferem quanto ao curso e ao prognóstico, assim como apresentam respostas diferentes aos tratamentos.

**Quadro 1 - Tipos de depressão**

<b>Distímia</b>	É considerado como uma depressão crônica, muitas vezes de intensidade leve, que dura por muito tempo. Geralmente tem início no começo da vida adulta e normalmente persistem por vários anos. Os sintomas mais comuns deste tipo de depressão são dificuldades de tomar decisões, diminuição da autoestima, mau humor crônico, fadigabilidade aumentada, irritabilidade e sentimento de desesperança, dificuldade de se concentrar e tomar decisões. Esses sintomas estão presentes de forma intermitente, por um tempo de pelo menos, dois anos.
<b>Atípica</b>	É um subtipo de depressão que acontece em episódios depressivos de intensidade leve e grave, em transtorno unipolar e/ou bipolar. Os sintomas são: aumento do apetite e/ou ganho de peso, reatividade do humor aumentado (quando existem resoluções positivas ele melhora caso contrário o indivíduo piora muito rápido), fobias, sensibilidade exacerbada quando se trata de indicativos da rejeição e hipersonia.
<b>Melancólica ou endógena</b>	É um tipo de depressão prevalecem os sintomas endógenos, independentes de fatores psicológicos. São eles lentificação psicomotora, demora em responder as perguntas, anedonia, ou seja, incapacidade de sentir prazer, alterações da diminuição de latência do sono REM e principalmente insônia terminal, perda do apetite, entre outros. Existe a tristeza vital, ideação de culpa e hiporreatividade geral.
<b>Psicótica</b>	É uma depressão grave, além dos sintomas depressivos existem sintomas psicóticos, como delírio de ruína ou culpa, delírio hipocondríaco ou de negação de órgãos e alucinações.
<b>Estupor Depressivo</b>	É uma situação grave depressiva, onde o indivíduo costuma permanecer na cama ou sentado por um longo período, em estado de catalepsia, que exprime com ausência de respostas, recusa alimentar, muitas vezes o indivíduo urina e defeca no local de permanência, podendo também desidratar e morrer por complicações clínicas como pneumonia, insuficiência pré-real e desequilíbrio hidroeletrólítico.
<b>Agitada ou Ansiosa</b>	É uma depressão na qual o indivíduo apresenta forte ansiedade e inquietação psicomotora, queixa-se de intensa angústia associados com outros sintomas depressivos, insônia, estão sempre irritados e não conseguem parar quietos, desesperando-se. Nos casos graves, existe sério risco de suicídio.

<b>Secundária ou Orgânica</b>	É considerada uma síndrome depressiva muitas vezes associada a uma doença ou um quadro clínico somático, sendo ele sistêmico e principalmente cerebral. Doenças ou síndromes como hipertireoidismo, hipo ou hipertireoidismo, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Parkinson e acidentes vasculares cerebrais (AVCs), apresentam com bastante frequência quadro depressivo, que muitas vezes fazem parte da própria condição patológica, quando o AVC ocorre no lado esquerdo e mais próximo do polo frontal desencadeando depressões secundárias frequentes.
-------------------------------	---

Fonte: Dalgarrondo (2015).

### 2.3 Tratamento da depressão

Atualmente o tratamento adequado da depressão é feito através do tratamento farmacológico aliado ao tratamento psicoterápico. A medicação psiquiátrica é parte indispensável no tratamento, e a psicoterapia é de fundamental importância como apoio e auxílio no tratamento do portador de depressão. Deve-se, portanto, trabalhar conjuntamente em busca do êxito e da melhora do paciente. Segundo Fontenelle (2008, p. 63):

É praticamente consenso entre os especialistas de que a associação entre medicamentos e psicoterapia é a maneira mais eficiente para o tratamento da depressão. Até porque, em muitos casos, a doença é uma consequência de dificuldades internas em lidar com a dor, a perda e as dificuldades cotidianas.

A priori é necessário um diagnóstico para detectar o tipo de depressão e então iniciar o tratamento farmacológico, que geralmente se faz com o uso de medicamentos antidepressivos. A história clínica e psiquiátrica do paciente é colhida através de uma anamnese, para que a partir disso se possa escolher o melhor antidepressivo para o caso (Fontenelle, 2008)

O tratamento psicoterápico é um elemento importante a ser considerado no tratamento do paciente deprimido. Segundo Canale & Furlan, (2006), o tratamento psicoterápico visa os aspectos específicos da condição depressiva, ou seja, o afeto, a cognição e o comportamento são trabalhados. A intenção é minimizar o transtorno, favorecer o alívio dos sintomas, o vínculo ao tratamento, e auxiliar o paciente no processo de reorganização psíquica. Segundo Baptista (2004) é importante uma atuação realizada por um profissional de Psicologia, voltada para o alívio dos sintomas afetivos e cognitivos. É necessário atuar junto ao paciente e aos familiares para a melhora do quadro, e também para a prevenção de recaídas.

O tratamento psicoterápico é uma das intervenções do campo de Saúde Mental, feito em parceria com o próprio paciente, na qual se busca observar, analisar e ajudar na melhora da qualidade de vida dos sujeitos acometidos pela depressão. Tem-se como objetivo acolher e ajudar uma vida que muitas vezes está paralisada e não é mais capaz de encontrar saída, ou a encontra através do suicídio (Lins, et al., 2006).

A Gestalt-terapia é uma das abordagens psicológicas possíveis para o tratamento psicoterápico. Nesse caso, o encontro do terapeuta com o paciente se dá numa junção existencial, buscando criar vínculo e confiança. O papel do terapeuta é incentivar o paciente a encarar suas questões com responsabilidade, buscando soluções novas em conjunto com o paciente. O terapeuta é em si um mediador, é importante a escuta, principalmente a escuta do paciente, pois é ele que deve se escutar, se perceber e a partir disso se descobrir, produzindo possíveis transformações (Paganotto, 2007).

O Gestalt-terapeuta dará mais ênfase ao que o paciente traz no aqui e agora, ao momento que ele está vivendo, entrando em contato com o que está acontecendo, sua reação e seu sofrimento. Trabalhar com o aqui e agora tem várias possibilidades, podendo o paciente se restituir com o passado e redigir um novo futuro neste momento (Paganotto, 2007).

Segundo Paganotto (2007, p. 58) “estar no aqui e agora é abrir-se à análise e à informação, viver o aqui e agora é um experienciar da realidade interna e externa, como ela acontece, tenha ou não antecedentes que expliquem ou justifiquem”. A Gestalt-terapia é uma maneira única de ser e de agir, que entende o homem como sendo único no universo, um sujeito individual que sente sua subjetividade e singularidade como algo que é só seu. Neste agir há uma intenção que o conduz para encontrar a vontade, o desejo, a liberdade de poder realizar algo (Paganotto, 2007).

No tratamento, deve-se ser sempre desestimulada a autoimagem negativa, e também dar ênfase à realização e às percepções adequadas de autovalorização. É importante reconhecer o grande grau de esforço que a pessoa deprimida necessitou para realizar mesmo as tarefas cotidianas. Os objetivos devem ser discutidos em etapas pequenas, facilmente atingíveis, pois a pessoa deprimida terá dificuldade em visualizar os objetivos em um futuro distante; a realização dos objetivos de curto prazo estimulará a sensação de domínio da pessoa e melhorará a motivação (Williams, 2000).

### 3. Metodologia

Trata-se de um estudo de caráter descritivo e exploratório com base numa revisão integrativa da literatura. A pesquisa descritiva tem o objetivo de descrever um determinado fenômeno (Gil, 2019). O caráter descritivo propicia a observação e a exposição mais detalhada e diferenciada sobre determinado tema específico ou grupo de temas, descrevendo a natureza, forma e propósito para que os pesquisadores possam ter uma nova visão da realidade já existente (Braun & Clarke, 2006).

Quanto ao caráter exploratório, estas pesquisas têm por desígnio desenvolver, esclarecer e modificar conceitos e ideias, com vistas à formulação de problemas mais precisos ou hipóteses pesquisáveis para estudos posteriores (Gil, 2010). Os exemplos mais comuns são os levantamentos bibliográficos e documentais, entrevistas não padronizadas e estudos de caso. Procedimentos de amostragem e técnicas de coleta de dados não são costumeiramente aplicados nessas pesquisas.

No que tange a revisão integrativa da literatura esta pode ser entendida pela reunião de dados e evidências para se chegar a uma conclusão. Dessa forma, esta pesquisa é definida como uma forma de identificar, avaliar e interpretar as evidências científicas disponíveis para se responder a uma determinada questão, relacionada à pesquisa, área ou fenômeno de interesse (Kitchenham, 2007). Assim, esta revisão envolverá as atividades de identificação, compilação, fichamento, análise e interpretação de publicações.

Segunda Mendes, Silveira & Galvão (2008) os componentes da revisão são distribuídos em seis etapas, sendo elas: estabelecimento da hipótese ou questão de pesquisa; amostragem ou busca na literatura; categorização do estudo; avaliação dos estudos incluídos na revisão; interpretação dos resultados; síntese do conhecimento ou apresentação da revisão. Sendo assim, estabeleceu-se o seguinte questionamento como pergunta orientadora para guiar a revisão: Como o uso da cetamina, em comparação com tratamentos convencionais, pode proporcionar melhora no quadro da depressão resistente ao tratamento?

Para a coleta de dados realizou-se a seleção de publicações (livros, artigos científicos, teses e dissertações), nas bases de dados SCIELO, LILACS, PubMed e Portal CAPES (Web of Science e Biblioteca Digital de Teses e Dissertações), durante o período de setembro e outubro de 2022, utilizando os seguintes descritores “CETAMINA”, “TRANSTORNO DEPRESSIVO RESISTENTE A TRATAMENTO” e “TERAPÊUTICA”, além disso os descritores foi unido pelos conectivos “AND” e “OR”.

Foram utilizados como critérios de inclusão artigos disponíveis na íntegra, de forma gratuita e publicados entre 2015 e 2022. Já como critérios de exclusão artigos que não contemplem a temática sobre a utilização da cetamina na depressão resistente ao tratamento institucionalizados, estudos duplicados e revisões da literatura.

Para garantir a confiabilidade dos artigos selecionados, quatro pesquisadores independentes realizaram as buscas nas citadas bases de dados, realizando a leitura dos títulos e dos resumos dos estudos incluídos, e por fim, a separação dos estudos que atendessem os objetivos apresentados neste estudo, bem como à questão norteadora. Qualquer discordância verificada, seria posteriormente debatida entre o grupo selecionando e os autores da pesquisa.

Após a seleção dos artigos, foram extraídas as seguintes características: título do artigo, periódico, ano de publicação, características metodológicas do estudo e principais resultados. Em seguida, foram exportados para Microsoft Office Excel, passaram por verificação para remoção do material duplicado e a criação de um banco de dados com os títulos dos artigos que foram submetidos às análises.

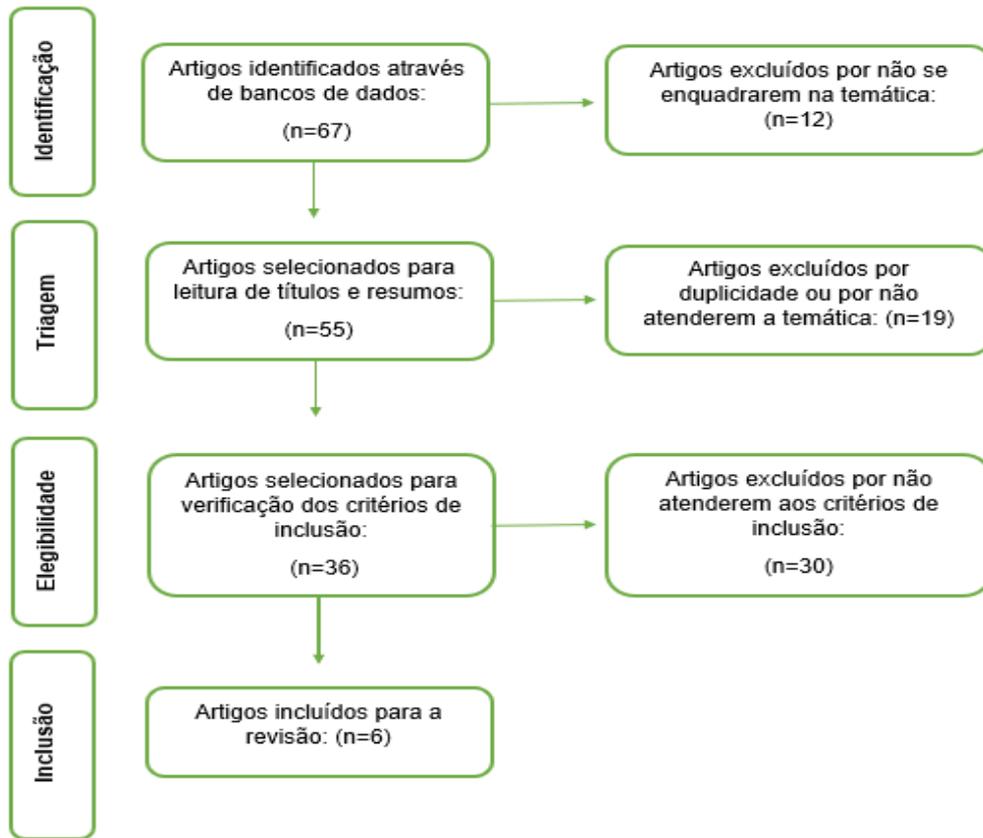
Para efeito de análise desta pesquisa, contabilizou-se um número de publicações considerando os artigos científicos, os estudos monográficos (dissertações e teses) e, descreveu-se os resultados e conclusões dos estudos conforme o tema abordado, agrupando-os por pontos de similaridade, com o intuito de revisar a produção científica e sobre a utilização da cetamina na depressão resistente ao tratamento. Realizou-se também a avaliação do rigor metodológico, levando em consideração a clareza com relação ao esboço do estudo, o tamanho da amostra, a maneira como realizou-se a análise estatística para, por fim, sintetizar os resultados através de metanálise.

A análise dos dados foi realizada através da análise de conteúdo de Bardin (2016), que é “um conjunto de instrumentos de cunho metodológico em constante aperfeiçoamento, que se aplica a discursos (conteúdos e continentes) extremamente diversificados”, onde pode ser divididas em três fases: pré-análise; exploração material; e tratamento dos resultados (Bardin, 2016).

#### **4. Resultados**

Após a coleta por meio dos critérios estabelecidos, elegeu-se seis artigos, tendo em vista que estes apresentavam uma escolha randomizada referente aos participantes e ao grupo de controle para a utilização da cetamina para tratamento da DRT, tendo em vista que os pacientes em estudo nos artigos possuíam o diagnóstico da doença. A seleção dos artigos está de acordo com o fluxograma apresentado na Figura 1, a seguir.

**Figura 1** - Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: Autoria própria (2022).

A busca de dados resultou na seleção de 67 artigos escolhidos a partir das bases de dados eletrônicas SCIELO, LILACS, PubMed e Portal CAPES. Após a leitura dos artigos na íntegra, foram selecionados 36 artigos no total. Destes, 30 não tinham informações satisfatórias para a pesquisa, sendo excluídos, restando 6 artigos para compor este estudo.

Durante o processo da análise, realizou-se a leitura minuciosa dos artigos levantando principais as informações e os pontos importantes, verificando se estes atendiam ou não aos critérios de inclusão. Os seis artigos incluídos para este estudo estão relacionados no quadro 2, que apresenta as variáveis estabelecidas para cada estudo.

**Quadro 2** - Variáveis estabelecidas para análise: autor(es)/ano, título do artigo, tipo de estudo/base de dados, objetivos, metodologia e resultados/principais evidências.

Autores/ Ano	Título do artigo	Tipo de estudo/ Base de dados	Objetivos	Metodologia	Resultados/Principais evidências
(PHILLIPS et al., 2019)	Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression.	Artigo PubMed	Avaliar a redução do SI com uma única infusão de cetamina em comparação com um controle ativo e a supressão prolongada do SI com infusões repetidas e de manutenção.	Trinta e sete participantes com depressão resistente ao tratamento (DRT) e Ideação suicida (SI) de linha de base receberam pela primeira vez uma única infusão de cetamina durante um cruzamento randomizado e duplo-cego com midazolam.	Os resultados do QIDS-SI foram consistentes com o MADRS-SI. Em geral, 69% dos participantes tiveram alívio completo da SI após infusões repetidas, com relação a DRT, infusões únicas e repetidas de cetamina diminuíram o SI, mantendo as infusões de manutenção.
(IONESCU et al., 2010)	Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant	Artigo PubMed	Analisar os efeitos antidepressivos rápidos da cetamina em pacientes com	Vinte e seis pacientes ambulatoriais medicados com transtorno depressivo maior grave com ideação	Na fase de infusão, não houve diferenças na gravidade da depressão ou ideação suicida. Ao final da fase de

	depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo controlled trial.		depressão resistente ao tratamento.	suicida crônica atual foram randomizados de forma duplo-cega para seis infusões de cetamina ou placebo salino durante três semanas.	infusão, dois pacientes do grupo cetamina e um do grupo placebo preencheram os critérios para remissão da depressão. Ao fim de três meses, dois pacientes em cada grupo preencheram os critérios para remissão da depressão.
(MATHEW et al. 2019)	ELEctroconvulsive therapy (ECT) vs. Ketamine in patients with Treatment-resistant Depression: The ELEKT-D study protocol.	Artigo PubMed	Descrever o protocolo de estudo para terapia eletroconvulsiva (ECT) vs. Cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento (ELEKT-D), um estudo de eficácia comparativa de não inferioridade.	Pacientes com DRT que procuram tratamento clínico são randomizados (1:1) para receber ECT (três vezes por semana) ou cetamina intravenosa (duas vezes por semana) por 3-5 semanas.	O resultado primário é a proporção de respondedores em cada grupo no final da visita do estudo, medido por uma medida de resultado relatada pelo paciente. Os desfechos secundários incluem taxas de remissão, gravidade da depressão, funcionamento cognitivo, qualidade de vida, eventos adversos e tolerabilidade.
(CAO et al., 2019)	Identifying Ketamine Responses in Treatment-Resistant Depression Using a Wearable Forehead EEG.	Artigo PubMed	Explorar as respostas à cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento (TRD) usando um dispositivo de eletroencefalografia (EEG) de testa vestível.	Foram recrutados e distribuímos aleatoriamente 55 pacientes ambulatoriais com DRT em três grupos de tamanhos aproximadamente iguais (A: 0,5 mg/kg de cetamina; B: 0,2 mg/kg de cetamina; e C: solução salina normal) em condições duplo-cegas. As respostas de cetamina foram medidas por sinais de EEG e pontuações da escala de classificação de depressão de Hamilton.	Verificou-se que os efeitos antidepressivos rápidos de doses mistas de cetamina estão associados à potência do EEG pré-frontal, assimetria e cordância na linha de base e nas alterações pós-tratamento precoces. Os padrões de EEG pré-frontais na linha de base podem servir como indicadores dos efeitos da cetamina.
(SINGH et al., 2016)	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression	Artigo PubMed	Avaliar a eficácia da administração intravenosa de cetamina duas e três vezes por semana na manutenção dos efeitos antidepressivos iniciais em pacientes com depressão resistente ao tratamento.	Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, adultos (18-64 anos) com depressão resistente ao tratamento foram randomizados para receber cetamina intravenosa (0,5 mg/kg de peso corporal) ou placebo intravenoso, administrado por 40 minutos, duas ou três vezes por semana, por até 4 semanas.	No total, 67 de 68 pacientes randomizados foram tratados Nos grupos de dosagem duas vezes por semana, a alteração média na pontuação MADRS no dia 15 foi -18,4 para cetamina e -5,7 para placebo; nos grupos de três vezes por semana, foi -17,7 para cetamina e -3,1 para placebo. A administração de cetamina duas e três vezes por semana a 0,5 mg/kg manteve a eficácia antidepressiva de forma semelhante em 15 dias.
(ZHONG et al., 2016)	Mood and neuropsychological effects of different doses of ketamine in electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression	Artigo PubMed	Explorar as concentrações anestésicas e subanestésicas de cetamina na ECT para TRD em relação ao seu impacto no humor e nos efeitos neuropsicológicos.	Noventa pacientes com DRT foram aleatoriamente designados para receber cetamina, cetamina subanestésica mais propofol ou propofol como anestésico e foram submetidos a 8 sessões de ECT.	Grupo cetamina apresentou melhora precoce no HDRS-17, maior duração das crises, menor quantidade elétrica, maior taxa de remissão e menor grau de comprometimento cognitivo executivo em comparação com os grupos cetamina+propofol e propofol. O grupo cetamina+propofol apresentou melhora precoce no HDRS-17, maior duração das crises e índice de energia das crises diferente quando comparado ao grupo propofol.

Fonte: Autoria própria (2022).

## 5. Discussão

Segundo os estudos de Phillips, et al. (2019), verificou-se que a utilização da cetamina nos 41 voluntários, a partir dos dois grupos em estudo, o grupo da cetamina e o grupo do placebo ativo, pode-se constatar que os participantes em estudo tiveram uma redução média de 10,9 pontos, quando comparadas com as pontuações da escala de Depressão de Montgomery-Asberg, a MADRS. Já na segunda fase do estudo, 39 dos 41 participantes finalizaram o estudo, na fase 2, apresentando uma alteração na pontuação da MADRS, quando foram utilizadas seis infusões seguidas ao longo de seis semanas, observando a redução média de dois pontos a cada administração da cetamina. Finalizando com a terceira etapa, na fase da manutenção, evidenciou-se uma redução de 50% na escala MADRS em relação a pontuação verificada em estudos anteriores, observando ainda uma estabilidade relacionada ao escore dos participantes.

O estudo de Ionescu, et al. (2019), que constou com a participação de 26 voluntários, onde foram divididos em dois grupos, um que recebeu placebo e o outro que recebeu cetamina, verificou-se que tanto no grupo que recebeu a cetamina - dois pacientes, quanto no grupo que recebeu placebo – um paciente, houve casos de remissão da depressão e, após um acompanhamento de três meses, dois pacientes de cada grupo apresentaram redução dos sintomas depressivos.

Para Mathew, et al. (2019), em seus estudos com 400 pessoas, onde foram divididos de forma igual grupos a serem tratados com ECT e com cetamina, 120 participantes de cada grupo apresentaram resposta positiva aos tratamentos que foram submetidos. Com relação ao grupo da cetamina, 96 dos participantes em uma fase posterior de acompanhamento quanto ao uso da cetamina por um longo período de tempo em doses altas, mesmo apresentando a manutenção da resposta antidepressiva, verificou-se uma associação a um comportamento cognitivo.

De acordo com Cao, et al. (2019) em seus estudos com 55 participantes, divididos em um grupo de controle e outros que receberam infusões de cetamina, onde um grupo recebeu doses de 0,5 mg/kg – grupo A, e o outro recebeu dose de 0,2 mg/kg, grupo B, verificou-se uma redução na pontuação da MADRS em 16 dos participantes. Entretanto, para os indivíduos que apresentaram resposta fisiológica à cetamina e para o grupo de controle, não observou-se mudanças significativas na escala MADRS, observando estes efeitos em grande maioria para o grupo A do que no grupo do placebo, que apresentaram melhora significativa no quadro de depressão.

No estudo realizado por Singh, et al. (2016), com uma forma de duplo-cego, participaram 67 pessoas, onde verificou-se que os indivíduos que tiveram uma queda na pontuação MADRS de 18,4 pontos, foram os que receberam cetamina duas vezes por semana e o grupo que recebeu placebo, fez uma pontuação de 5,7 pontos. Além dessas observações verificou-se que os grupos que receberam infusões de cetamina por semana obtiveram uma redução média de 17,7 pontos, e o grupo placebo de 3,1 pontos. O estudo revelou que a administração de duas ou de três doses de cetamina, a 0,5 mg/kg em uma semana, manteve o efeito antidepressivo por 15 dias.

Por fim, de acordo com Zhong, et al. (2016), verificou-se a partir dos seus estudos com três grupos, um recebendo cetamina, o outro recebendo cetamina e propofol e um terceiro recebendo apenas propofol, verificou-se uma pontuação reduzida na Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HDRS) em todos os grupos em estudo, observando uma melhora no humor dos participantes. Dessa forma, o grupo que recebeu somente a cetamina apresentou baixas pontuações na HDRD a partir da segunda e até a oitava doses, verificou-se ainda uma redução dos sintomas psicopatológicos de todos os pacientes e pontuações menores na subescala de ansiedade-depressão, principalmente para os que fizeram o uso somente da cetamina.

Levando em consideração os resultados e o objetivo deste estudo, verificou-se que por diversas vezes, os grupos em que foram administradas a cetamina obtiveram resposta positiva para a DRT, com base na análise de diversos autores aqui apresentados, e tendo estes dados confirmados através das escalas de avaliação da depressão, como a MADRS e a HDRS.

Por outro lado, verificou-se a partir de outros estudos que apenas uma pequena parcela dos voluntários, em torno de 20%, apresentou melhora de humor após o uso da cetamina, cabendo ressaltar que em um desses ensaios o número de participante foi relativamente baixo, o que vem a limitar seus resultados.

Já, em se tratando do uso da cetamina para o tratamento da DRT, verificou-se que dosagens diferentes do fármaco, pode resultar em vários efeitos clínicos nos pacientes, sendo confirmado que a concentração de 0,5 mg/kg apresenta resultado antidepressivo de forma eficaz, em se tratando da estabilidade dos seus efeitos, e as concentrações inferiores a essa não alcançam resultados tão consistentes.

Entretanto, o uso prolongado da droga proporcionou efeitos adversos como a perda da memória, com o uso desse fármaco por muitos meses e em altas dosagens. Entretanto, evitando essa forma de utilização e levando em consideração os seus benefícios, a cetamina promove melhora do humor, indicando que sua utilização, apesar do risco de efeitos adversos.

Diante do exposto, a cetamina apresenta poucos efeitos negativos sendo uma proposta viável para o tratamento do quadro de DRT. Cabe ressaltar que, verificou-se poucas ponderações a respeito da eficácia em detrimento aos efeitos adversos. Sendo importante ressaltar as limitações dos estudos analisados, como por exemplo o número pequeno de voluntários e a falta de medicamentos adjuvantes, que possam estar reduzindo os efeitos adversos ou prolongando os efeitos relativos à ação antidepressiva.

## 6. Considerações Finais

Diante do exposto, conclui-se que a cetamina apresentou-se como um medicamento que apresenta resposta positiva para o tratamento dos quadros da DRT, além de apresentar resposta rápida e com poucos efeitos adversos. Entretanto, é preciso colocar em evidência que embora alguns testes apresentassem um número pequeno de participantes em seus ensaios clínicos, estes ensaios descreveram apontaram uma ação inconsistente da cetamina com relação a mudança de humor dos participantes. Outra observação advinda dos estudos é que a dosagem mínima para o tratamento da DRT não foi estabelecida, mas possui uma estimativa a partir de resultados homogêneos observado por meio dos estudos.

Entendendo que o desenvolvimento desta revisão integrativa atendeu aos objetivos deste estudo, cabe ressaltar que apesar de se observar efeitos promissores com o uso da cetamina para o tratamento da DRT, faz-se necessários outras pesquisas sobre o tema, com o intuito de estabelecer características sobre a posologia da cetamina para utilização no tratamento da DRT, indicando o número de infusões semanais e o período necessário para se obter um efeito terapêutico eficaz.

## Referências

- Alcantara, I. et. al. (2003). Avanços no diagnóstico do transtorno do humor bipolar. *Revista de Psiquiatria*, (15), 65.
- Altinay, M., Karne, H. & Anand, A. (2019). Administration of Sub-anesthetic Dose of Ketamine and Electroconvulsive Treatment on Alternate Week Days in Patients with Treatment Resistant Depression: A Double-Blind Placebo Controlled Trial. *Psychopharmacol Bull*, 49 (1), 8-16.
- Baptista, M. N. (2004). *Suicídio e depressão: atualizações*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Bardin, L. (2016). *Análise de conteúdo*. Lisboa: Edições 70.
- Brasil. (2018). *Portaria n 1.876 de 14 de agosto de 2018*. Diretrizes brasileiras para um plano nacional de prevenção do suicídio. Ministério da Saúde.
- Braun, V. & Clarke, V. (2006). Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*, 3 (2), 77-101.
- Brunner & Suddarth (2005). *Tratamento de enfermagem médico-cirúrgica*. Rio de Janeiro: Smeltzer Bare.
- Canale, A. & Furlan, M. M. D. P. (2006). Depressão. *Arq Mudi.*, 10 (2), 23-31.
- CAO, Z. et al. (2019). Identifying Ketamine Responses in Treatment-Resistant Depression Using a Wearable Forehead EEG. *Ieee Transactions On Biomedical Engineering*, 66 (6).

- Cooper, M. D. et al. (2017) Strategies to mitigate dissociative and psychotomimetic effects of ketamine in the treatment of major depressive episodes: a narrative review. *World J Biol. Psychiatry*, 18 (6), 410-23.
- Cordas, T. A. (2002). *Do mau humor ao mal do humor: diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Dalgalarondo, P. (2015). *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. (2. ed.). Artmed S.A.
- Filgueira, N. A., et al. (2007). *Condutas em clínica médica*. (4. ed.). Medsi Guanabara Koogan.
- Fontenelle, P. (2008). *Suicídio: o futuro interrompido guia para sobreviventes*. São Paulo: Geração Editorial.
- Gabriel, P. (2007). *Depressão: a tristeza que não encontra motivo na realidade*. Ministério da Saúde.
- Gil, A. C. (2010). *Como elaborar projetos de pesquisa*. (5. ed.). Atlas.
- Gil, A. C. (2019). *Métodos e técnicas de pesquisa social*. (7. ed.). Atlas.
- Han, Y., et al. (2016). Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 12, 2859-67.
- Haq, A. U., et al. (2015). Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry*, 76 (10), 1374-1384.
- Ionescu, D. F., et al. (2019). Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 15 (243), 516–524.
- Johnston, K. M., et al. (2019). The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord*, 242, 195-210.
- Kitchenham, B. A. (2007). *Guidelines for performing Systematic Literature Reviews in Software Engineering*. Durham: Universidade de Durham.
- Lins, C. E., et al. (2006). Acompanhamento terapêutico: intervenção sobre a depressão e o suicídio. *Psyche*, 10 (18).
- Louzã Neto. (2007). *Psiquiatria básica*. (2. ed.). Artmed.
- Mathew, S. J., et al. (2019). Electroconvulsive therapy (ECT) vs. Ketamine in patients with Treatment resistant Depression: The ELEKT-D study protocol. *Contemporary Clinical Trials*, 77, 19–26.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P. & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enferm., Florianópolis*, 17 (4), 758-764.
- Mohammed, A. & Mansour, I. A. (2020). Could ketamine be the answer to treating treatment-resistant major depressive disorder? *Gen Psychiatr.*, 33 (5).
- Naughton, M., et al. (2014). 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*. 156, 24-35.
- Oliveira, I. R. & Lima, P. A. P. (2003). Utilidades e limitações do uso de diretrizes no tratamento da depressão. *Braz. J. Psychiatry*, 25 (2).
- Organização Mundial da Saúde. (2001). *Banco de dados: Relatório sobre suicídio*. Brasília: DF.
- Paulo, M. S. L. L. (2005). *Depressão e psicodiagnóstico interventivo: proposta de atendimento*. São Paulo: Vetor.
- Paganotto, A. (2007). Reflexões sobre Gestalt-terapia possibilidades e limites no tratamento da depressão do sujeito contemporâneo.
- Phillips, J. L., et al. (2020). Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 45 (4), 606–612.
- Singh, J. B., et al. (2016). A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*, 173 (8), 816-826.
- Verwijk, E., et al. (2017). [Doctor, will I get my memory back? Electroconvulsive therapy and cognitive side-effects in daily practice]. *Tijdschr. Psychiatr*, 59 (10), 632-637.
- Vieira, K. F. L. (2008). *Representações sociais da depressão e do suicídio elaboradas por estudantes de psicologia*. Universidade Federal da Paraíba.
- William, A. K. (2009). *Depressão*. (2. ed.). Guanabara Koogan.
- Wolpert, L. (2003). *Tristeza maligna: anatomia da depressão*. São Paulo: Martins Fontes.
- Zhong, X., et al. (2016). Mood and neuropsychological effects of different doses of ketamine in electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 201, 124–130.