

Potencial terapêutico da cetamina em transtornos depressivos

Therapeutic potential of ketamine in depressive disorders

Potencial terapéutico de la ketamina en los trastornos depresivos

Recebido: 17/01/2023 | Revisado: 25/01/2023 | Aceitado: 26/01/2023 | Publicado: 01/02/2023

Lucas Ferrari da Silva Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5904-839X>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: lucasferrari.med@gmail.com

Camila de Sá Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0863-131X>
Centro Universitário Unifacid, Brasil
E-mail: bezerras.camila@gmail.com

Bárbara Cândida Nogueira Piauilino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3372-4481>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: barbaracanopi@hotmail.com

Lourivan Leal de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3743-8009>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: lourivanleal@yahoo.com.br

Anne Kaline Marques Portela Leal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2879-2399>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: annekmrqs@gmail.com

Paulo Ricardo de Sousa e Silva Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3724-0687>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: paulorssmoura@hotmail.com

Lucas Solano Araújo da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0948-8482>
Centro Universitário do Estado do Pará, Brasil
E-mail: lucassolano10@yahoo.com.br

Maria Yasmin de Carvalho Noronha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9588-1231>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: yasmiminatoronha@hotmail.com

Antônio Gleysson Vieira Abreu Menezes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-8361>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: gleysson14@hotmail.com

Resumo

Introdução: Um terço dos indivíduos que convivem com transtorno depressivo maior não respondem ao tratamento à base de antidepressivos. A ideação suicida é um agravante frequentemente presente e que é possivelmente letal se não abordado. O difícil controle da ampla sintomatologia relacionada à depressão em determinados pacientes demonstra a necessidade de novas e eficientes estratégias terapêuticas. Verificou-se que a cetamina, apresenta resultados antidepressivos quando administrada em doses subanestésicas. Este trabalho tem como objetivo verificar o potencial antidepressivo da cetamina sobre o transtorno depressivo maior e transtorno depressivo resistente nas produções científicas publicadas entre 2017 a 2022. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Após busca na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde, foram encontradas 100 publicações, mas apenas 12 artigos atendiam aos critérios de inclusão. **Resultados e discussão:** Indica-se como causa da rápida atenuação dos sintomas depressivos o bloqueio dos receptores NDMA promovido pela cetamina, que restabelece a dinâmica sináptica de algumas vias glutamatérgicas desajustadas nos transtornos depressivos, restaura a atividade neural de importantes circuitos relacionados ao stress, à resiliência e à regulação do humor, essencialmente modulando a função de controle cognitivo emocional. Além disso, atua regulando reações imunoinflamatórias disfuncionais envolvidas na fisiopatologia da depressão. **Conclusão:** A utilização da cetamina para tratamento de transtorno depressivo maior e transtorno depressivo resistente tem demonstrado resultados relevantes que a elencam como forte candidata para compor o arsenal adotado por guidelines internacionais.

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

Abstract

Introduction: One third of individuals living with major depressive disorder do not respond to antidepressant-based treatment. Suicidal ideation is a frequently present aggravating factor that is possibly lethal if not understood. The difficult control of the wide symptomatology related to depression in certain patients demonstrates the need for new and efficient therapeutic strategies. It was verified that ketamine presents antidepressant results when manipulated in subanesthetic doses. This research aims to verify the antidepressant potential of ketamine on major depressive disorder and resistant depressive disorder in scientific productions published between 2017 and 2022. **Methodology:** This is an integrative literature review. After searching the Virtual Health Library database, 100 publications were found, but only 12 articles met the inclusion criteria. **Results and discussion:** The NDMA receptor blockade promoted by ketamine is indicated as the cause of the rapid attenuation of depressive symptoms, which restores the synaptic dynamics of some maladjusted glutamatergic pathways in depressive disorders, restores the neural activity of important circuits related to stress, resilience and mood regulation, essentially modulating the emotional cognitive control function. In addition, it acts by regulating dysfunctional immunoinflammatory reactions involved in the pathophysiology of depression. **Conclusion:** The use of ketamine for the treatment of major depressive disorder and resistant depressive disorder has expressive and relevant results that make it a strong candidate to compose the arsenal adopted by international guidelines. **Keywords:** Ketamine; Depressive disorder, major; Depressive disorder treatment-resistant.

Resumen

Introducción: Un tercio de las personas que viven con un trastorno depresivo mayor no responde al tratamiento basado en antidepresivos. La ideación suicida es un factor agravante frecuentemente presente que posiblemente sea letal si no se comprende. El difícil control de la amplia sintomatología relacionada con la depresión en determinados pacientes demuestra la necesidad de nuevas y eficaces estrategias terapéuticas. Se verificó que la ketamina presenta resultados antidepresivos cuando se manipula en dosis subanestésicas. Esta investigación tiene como objetivo verificar el potencial antidepresivo de la ketamina en el trastorno depresivo mayor y el trastorno depresivo resistente en producciones científicas publicadas entre 2017 y 2022. **Metodología:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura. Después de buscar en la base de datos de la Biblioteca Virtual en Salud, se encontraron 100 publicaciones, pero solo 12 artículos cumplieron con los criterios de inclusión. **Resultados y discusión:** El bloqueo del receptor NDMA promovido por la ketamina se indica como la causa de la rápida atenuación de los síntomas depresivos, lo que restaura la dinámica sináptica de algunas vías glutamatérgicas desajustadas en los trastornos depresivos, restaura la actividad neuronal de circuitos importantes relacionados con el estrés, la resiliencia y la regulación del estado de ánimo, modulando esencialmente la función de control cognitivo emocional. Además, actúa regulando reacciones inmunoinflamatorias disfuncionales implicadas en la fisiopatología de la depresión. **Conclusión:** El uso de ketamina para el tratamiento del trastorno depresivo mayor y el trastorno depresivo resistente tiene resultados expresivos y relevantes que la convierten en una fuerte candidata para componer el arsenal adoptado por las guías internacionales. **Palabras clave:** Ketamina; Trastorno depresivo mayor; Trastorno depresivo resistente al tratamiento.

1. Introdução

Os transtornos depressivos constituem um amplo leque sindrômico de diagnósticos que têm em comum uma desregulação do humor, na qual o indivíduo experiencia tristeza, irritabilidade, mudanças em seu afeto, vazio existencial, além de alterações somáticas e cognitivas com prejuízo em seu funcionamento. O transtorno depressivo maior (TDM) é caracterizado por episódios cuja duração mínima atinge duas semanas, com remissão entre eles (American Psychiatry Association, 2013).

Um terço dos indivíduos que convivem com TDM não respondem ao tratamento à base de fármacos antidepressivos. O transtorno depressivo resistente (TDR) é caracterizado pela refratariedade a dois esquemas medicamentosos em tempo e dose adequados. Nesse contexto, e mesmo na depressão não refratária, a ideação suicida (IS) é um agravante frequentemente presente e que é possivelmente letal se não abordado. Contudo, o difícil controle da ampla sintomatologia relacionada à depressão em determinados pacientes demonstra a necessidade de novas e eficientes estratégias terapêuticas (Vancappel *et al.*, 2021).

Atualmente, seja no TDM, seja no TDR, a eletroconvulsoterapia (ECT) é muitas vezes a última estratégia adotada, e muitas vezes a única restante. Ela estimula regiões do cérebro ao induzir convulsões e assim restabelecer a dinâmica neuronal. Além de induzir despolarização de canais, ocorre resposta aguda imunológica que regula desequilíbrios imunoinflamatórios presentes na depressão (Yronði *et al.*, 2018). O indivíduo vivencia experiência dissociativa pontual, da qual foi percebida correlação com a remissão dos sintomas depressivos. A partir disso, questionou-se uma possível resposta dos indivíduos portadores desses transtornos ao uso da a cetamina (CT), um fármaco que também induz efeito dissociativo, em doses

subanestésicas (Mello *et al.*, 2021).

A CT foi inicialmente utilizada como um anestésico dissociativo. É uma mistura racêmica, ou seja, composta por dois enantiômeros (RS cetamina). Ambos se ligam ao receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), atuando como antagonistas. A S-cetamina detém uma potência anestésica e hipnótica duas vezes maior em relação à mistura, enquanto os efeitos antidepressivos do isômero R equivalem ao triplo apresentado pela variante S. A CT é metabolizada pelo citocromo P450, envolvendo processos como N-desmetilação em norcetamina, que será metabolizado em dehidronorcetamina e hidroxinorcetamina em uma proporção de 30:70, respectivamente. Apesar de anteriormente terem sido considerados inativos ou irrelevantes clinicamente, ambos têm mostrado papel importantes efeitos analgésicos e antidepressivos (Kamp *et al.*, 2020).

Este trabalho tem como objetivo verificar o potencial antidepressivo da CT sobre os TDM e TDR relatado nas produções científicas publicadas entre 2017 a 2022.

2. Metodologia

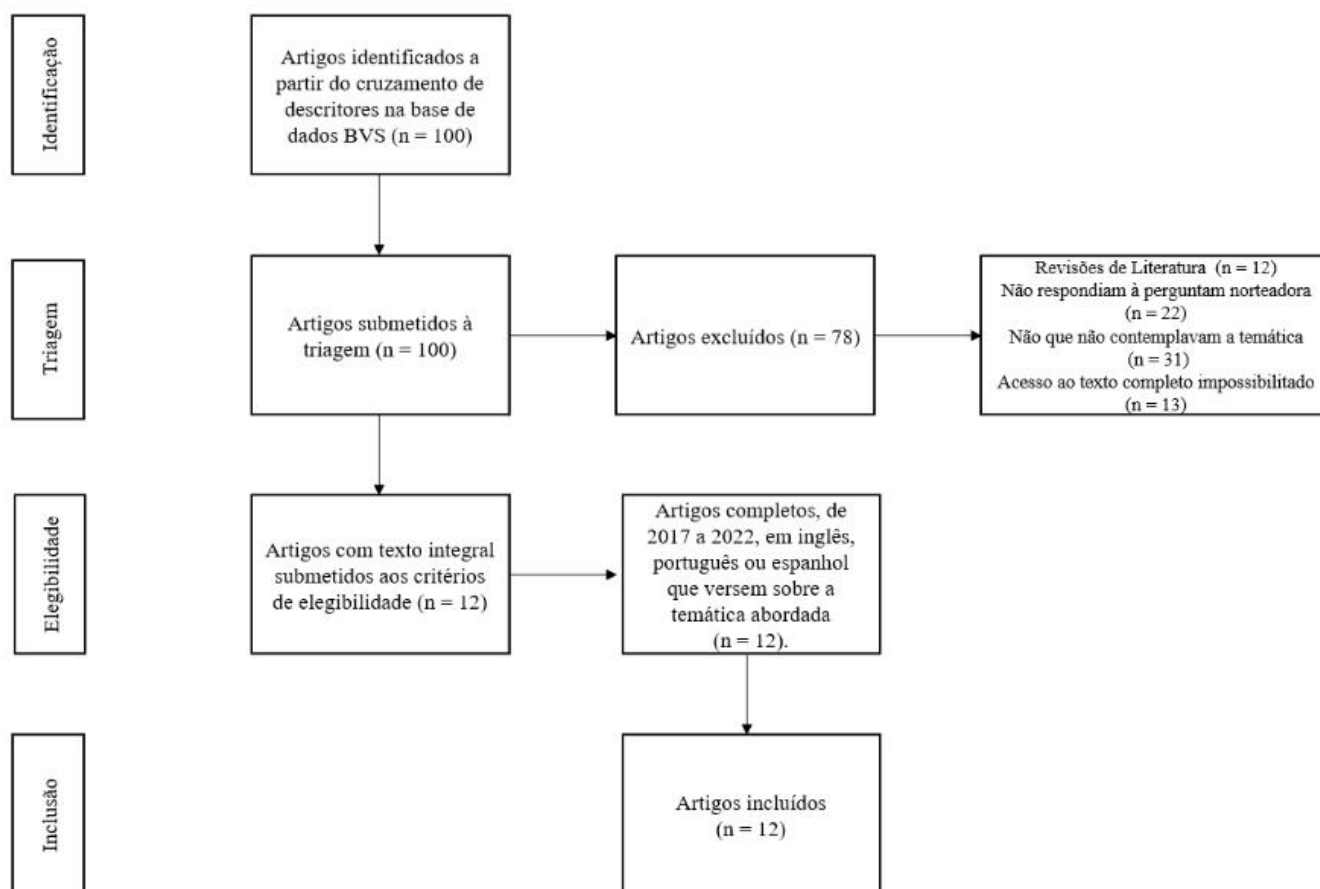
Este trabalho consiste em uma Revisão Integrativa de Literatura, que permite reunir importantes elementos de pesquisas realizadas acerca de determinada temática e obter conclusões a partir de uma questão norteadora (Mendes *et al.*, 2008). Rother (2007) postula que esse método reúne informações relevantes sobre temas correlatos a partir da descrição e discussão do assunto, considerações teóricas e o contexto das publicações utilizadas como referencial. É ampla, tendo em vista que permite a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para um entendimento do objeto de estudo (Teixeira *et al.*, 2013). Sampaio (2007) afirma ser possível realizar uma composição detalhada a partir dos textos relacionados à questão norteadora com o intuito de gerar uma intervenção aplicável e resolutiva para o problema levantado.

Este trabalho foi desenvolvido por meio de seis etapas: formulação da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta e seleção de dados, análise dos estudos incluídos, discussão dos resultados e elaboração da revisão integrativa (Souza *et al.*, 2010).

A questão norteadora que fundamenta esta pesquisa é: "a cetamina poderia trazer resultados importantes no tratamento de transtornos depressivos?". A busca na literatura foi realizada na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde – BVS, utilizando-se a combinação de descritores para auxiliar o acesso à informação cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS): *Ketamine AND Depressive disorder AND Therapy*.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos científicos completos que contemplassem a temática, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol no período de 2017 a 2022. Totalizou-se 100 artigos para triagem. Como estratégia para seleção, procedeu-se à leitura do título e resumo, utilizando-se a pergunta norteadora, bem como os critérios de inclusão. Seguiu-se com a leitura dos resumos daquelas publicações identificadas compatíveis com os objetivos elencados, e quando não suficiente, sucedeu-se a leitura na íntegra. Como critérios de exclusão: artigos que não contemplavam a temática; artigos que não respondiam à pergunta norteadora; revisões de literatura; e artigos em que se necessitou do acesso na íntegra e não foi possível. Utilizou-se a análise de conteúdo como metodologia para avaliar qualitativamente os dados obtidos na literatura, que consiste em um grupo de técnicas de pesquisa que busca o sentido das informações obtidas (Campos, 2004). A amostra da revisão foi composta por 12 artigos.

Figura 1 – Processo de seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

O mecanismo de ação pelo qual a CT induz efeitos antidepressivos ainda não está bem estabelecido na literatura. Contudo, há evidências sugestivas de elucidação. Estudos realizados por meio de neuroimagem buscam analisar a atividade do sistema nervoso central (SNC) em busca de pistas que apontem para tal. Previamente, correlacionou-se os efeitos antidepressivos da CT às atividades neuronais mediadas por receptores glutamatérgicos do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiônico, (AMPA) (Milak. *et al.* 2020).

Hoje, por outro lado, indica-se como causa da rápida atenuação dos sintomas depressivos o bloqueio dos receptores NDMA promovido pela CT, que restabelece a dinâmica sináptica de algumas vias glutamatérgicas desajustadas nos transtornos depressivos. A complexidade dos processos sinápticos nos circuitos neurais envolve eventos em cadeia que sofrem intervenção por diversos neurotransmissores, de forma que tal bloqueio também estabelece rápido aumento da concentração de dopamina, serotonina e norepinefrina em diversas áreas cerebrais. A CT restaura a atividade neural de importantes circuitos relacionados ao estresse, à resiliência e à regulação do humor, essencialmente modulando a função de controle cognitivo emocional pelo revigoramento da conectividade entre regiões frontais e límbicas profundas. A análise da ressonância magnética funcional demonstra aumento de conectividade funcional no córtex parahipocampal (CPH), região relacionada ao processamento contextual associativo. Sua ativação acontece em cenários de correlação entre uma imagem apresentada e um contexto específico. No predomínio patológico de humores negativos, nos quais é comum a presença de pensamentos ruminativos, ocorre limitação da conectividade no CPHC, ao passo em que os humores positivos a amplificam. O ponto chave dessas associações como alvos

terapêuticos parece estar no fomento gerado pela CT à neuroplasticidade e crescimento dendrítico. Contudo, para surtir efeitos antidepressivos, o fator neurotrófico derivado do cérebro mostrou-se necessário, em tempo que sua ausência, ou existência de fatores que o tornem deficiente, foram associados à hipoativação do CPH (Rivas-Grajales, *et al.* 2021).

Também há evidência que aponta para a modulação positiva da conectividade entre o núcleo caudado e o CPF promovido pela CT em circuitos implicados com afetos e emoções pertinentes à experiência vivenciada. Esse resultado foi observado apenas em pacientes com depressão, enquanto que em indivíduos saudáveis observou-se redução da conectividade dessas vias. A CT contribui, ainda, na regulação da rede de neurônios da via frontoestriatal em pacientes depressivos. Essas estruturas são componentes do sistema de recompensa do cérebro, cuja importância se manifesta na motivação do indivíduo em relação às suas atividades. Não estranhamente uma das manifestações da depressão é a anedonia, ou seja, a perda do prazer pelas atividades anteriormente importantes ao indivíduo, promovendo nele certa apatia. Com um sistema de recompensa pouco efetivo, a anedonia se instala e retroalimenta a angústia vivenciada. A CT parece ser bem efetiva na regulação dessas vias nos portadores de transtornos depressivos (Mkrtchian *et al.*, 2020).

A depressão tem caráter complexo e multifatorial. A literatura propõe envolvimento inflamatório que permeia tanto a fisiopatologia quanto o tratamento do transtorno, sendo influenciado por elementos intrínsecos à regulação da resposta inflamatória, como sexo e perfil hormonal, por exemplo. Nesse contexto, mulheres são mais sensíveis às alterações promovidas pela inflamação. A interleucina (IL) 8 é uma citocina pró-inflamatória liberada, dentre outras situações, por células dendríticas estimuladas pelo estradiol. Em pacientes com TDM, observou-se que as elevações das taxas basais de IL-8 em 24 horas após a infusão de CT esteve associada a uma resposta favorável ao tratamento da depressão em mulheres, enquanto o aumento em IL-8 foi associado a uma resposta desfavorável ao tratamento em homens. Também, o nível basal de IL-8 tende a associar-se com maior probabilidade de resposta ao tratamento de depressão à cetamina entre as mulheres, mas não entre os homens. Um cenário semelhante é desenhado ao substituir-se a cetamina pela eletroconvulsoterapia (ECT): níveis basais reduzidos de IL-8, bem como seu aumento subsequente durante um curso de uma sessão de EC, foram associados a uma resposta mais favorável ao tratamento da depressão em mulheres, mas não em homens. Haveria, portanto, um mecanismo que envolve a IL-8, cujos efeitos variam conforme o sexo, impactando sobre a resposta ao tratamento farmacológico (Kruse *et al.*, 2021).

Atribui-se à inflamação crônica a relação frequente de coexistência entre dor crônica (DC) e depressão. Nesses quadros há elevadas concentrações basais de citocinas pró-inflamatórias no SNC, como IL-6, IL-1 β e Fator de Necrose Tumoral (TNF)- α , que, em diversas topologias cerebrais, promovem alterações disfuncionais, as quais hipotetiza-se envolverem a sinalização glutamatérgica. A hipótese de envolvimento inflamatório na depressão e da resposta de seus sintomas à cetamina fica mais robusta ao verificar-se que indivíduos que possuem os diagnósticos de transtorno depressivo e DC obtiveram melhora clínica mais significativas dos sintomas depressivos ao receberem CT quando comparados aos indivíduos sem DC que também a receberam. Verificou-se através de pontuações progressivamente menores na Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (EDMA) diferença significativa entre os grupos, em que o grupo de DC apresentou menores pontuações mais rapidamente, no mesmo intervalo de tempo. A maioria dos 19 grupos de citocinas pró-inflamatórias tiveram seus níveis reduzidos após 6 semanas de infusão de CT, reforçando a ideia da relação entre a modulação da resposta inflamatória e a resposta antidepressiva superior em pacientes com TDM e DC. (Zhou *et al.*, 2021).

O TDR é de difícil manejo e sobre o qual os antidepressivos disponíveis podem não apresentar eficácia. Por outro lado, confere-se ao efeito dissociativo da cetamina os rápidos e satisfatórios resultados sobre os sintomas. (Hull *et al.*, 2022), a qual pode variar conforme o esquema terapêutico proposto. A administração de uma única dose de 0,5mg/kg de cetamina diluída em solução salina a 0,9% em via endovenosa atinge seu efeito antidepressivo máximo em até 24 horas após a infusão, quando é possível verificar, ainda que não majoritariamente, redução pontuação na EDMA em até 50% do valor pré-teste. Indivíduos que não respondem a uma única administração do anestésico podem atingir bons resultados a partir de novas doses que,

cumulativamente, resultam em continência da severidade dos sintomas (Phillips *et al.*, 2019).

A IS é marcante nos TDM, e o risco de concretização do autoextermínio é uma das maiores preocupações relativas ao quadro. Em pacientes com TDM e pontuação ≥ 16 na Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton, em farmacoterapia regular prescrita ambulatorialmente, uma única dose de CT foi associada a grande refreamento de pensamentos suicidas em 24 horas e melhora clínica mantida por pelo menos 6 semanas (Grunebaum, *et al.* 2018). Os efeitos parecem ser ainda mais pronunciados em pacientes que já fazem uso de medicamentos antidepressivos (Popova *et al.*, 2019).

Além do esquema de dose única, repetidas doses ao longo de duas semanas também obtém benefícios. Após a primeira dose e sua respectiva ação, infusões sucessivas da mesma quantidade, três vezes por semana, mostrou significância na redução de IS e pontuação na EDMA-IS. Os efeitos não demonstraram ser simplesmente renovados a cada dose, mas sim cumulativos. No entanto, nesses mesmos indivíduos, quando posteriormente submetidos a mais 4 semanas em regime de infusão única semanal, não foram verificados resultados significativos (Phillips and Norris *et al.*, 2019).

Busca-se formas seguras e de fácil acesso à administração da CT. A formulação spray de uso via intranasal tem sido cogitada como alternativa de fácil acesso para indivíduos com IS. Ela mostrou resultados significativamente superiores ao placebo, caracterizados pela melhora clínica do paciente nas primeiras 4 horas, acompanhados por redução da IS comorbida à depressão e melhora da pontuação pré-teste na EDMA (Canuso *et al.*, 2018).

A ECT é um procedimento terapêutico muito bem estabelecido mundialmente em função de sua segurança, aplicabilidade e sucesso no tratamento em indivíduos com TDR. Apesar dos vultosos resultados relacionados ao uso da CtT, a eficácia da ECT permanece soberana, pois pacientes a ela submetidos apresentaram pontuações significativamente menores no EDMA entre 24 horas e após 2 semanas, quando comparados aos pacientes que receberam infusão do anestésico (Ekstrand *et al.*, 2022).

4. Conclusão

A utilização da CT para tratamento de TDM e TDR tem demonstrado resultados seguros e relevantes que a elencam como forte candidata para compor o arsenal adotado por guidelines internacionais. Seu impacto mostra-se ainda mais importante nos pacientes com iminente risco de suicídio, não apenas pela eficácia ao agir limitando os sintomas e a IS em si após sua administração, como também pela sua disponibilidade em formulação para uso intranasal, rápido e seguro, que pode ser determinante para se atingir desfechos positivos.

Este estudo encontra limitações pelo quantitativo pequeno de pacientes que participaram dos estudos analisados, carecendo de mais estudos multicêntricos e com um amplo número de participantes.

Referências

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- Campos, C. J. G. (2004). Método de análise de conteúdo: ferramenta para a análise de dados qualitativos no campo da saúde. *Rev Bras Enferm*, 57(5), 611-614.
- Canuso, C. M. (2018). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatr*, 175(7).
- Ekstrand, J. (2022). Racemic Ketamine as an Alternative to Electroconvulsive Therapy for Unipolar Depression: A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 25(5), 339-349.
- Grunebaum, M. F. (2018). Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*, 4(175), 327-335.
- Hull, T. D. (2022). At-home, sublingual ketamine telehealth is a safe and effective treatment for moderate to severe anxiety and depression: Findings from a large, prospective, open-label effectiveness trial. *Journal of Affective Disorders*, (314), 56-67.

- Kamp, J. (2020). Pharmacokinetics of ketamine and its major metabolites norketamine, hydroxynorketamine, and dehydronorketamine: a model-based analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 125(5), 750-761.
- Kruse, J. L. (2021). Depression treatment response to ketamine: sex-specific role of interleukin-8, but not other inflammatory markers. *Translational Psychiatry*, 167(11).
- Mendes, K. D. S. et al (2008). Revisão Integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidência na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*, 17(4), 758-64.
- Milak, M. S. (2020). Assessment of Relationship of Ketamine Dose With Magnetic Resonance Spectroscopy of Glx and GABA Responses in Adults With Major Depression A Randomized Clinical Trial. *Psychiatry*, 3(8).
- Mkrтчian, A. (2021). Ketamine modulates fronto-striatal circuitry in depressed and healthy individuals. *Molecular Psychiatry*, (26). <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00878-1>
- Phillips, J. L. (2019). Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, (45), 606?612.
- Phillips, J. L. P., & Norris, S. (2019). Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, 5(176).
- Popova, V. (2019). Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*, 6(176), 428-438.
- Rivas-Grajales, A. M. (2021). Habenula Connectivity and Intravenous Ketamine in Treatment-Resistant Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(5), 383?391.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paulista de enfermagem*, 20(2), 5-6.
- Sampaio, R. F., & Mancini, M. C. (2007). Systematic review studies: a guide for careful synthesis of the scientific evidence. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 11(1), 83-89.
- Souza, M. T. d. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, 8(1). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Teixeira, F. M. et al (2013). Metodologias de pesquisa no ensino de ciências na América Latina. *Ciência & Educação*, 19(1), 15–33.
- Vancappel, A. (2021). Cognitive impairments in treatment-resistant depression: Results from the French cohort of outpatients (FACE-DR). *Journal of Affective Disorders Reports*, (6). <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100272>
- Yrondi, A. (2018). Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review. *Brain Stimulation*, 11(1). <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.013>
- Zhou, Y. (2021). Plasma inflammatory cytokines and treatment-resistant depression with comorbid pain: improvement by ketamine. *Journal of Neuroinflammation*, 18(2000). <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02245-5>