

Utilização de cetaminas em pacientes refratários ao tratamento convencional do TDM

Use of ketamines in patients refractory to conventional treatment of MDD

Uso de ketaminas en pacientes refractarios al tratamiento convencional del TDM

Recebido: 26/10/2023 | Revisado: 02/11/2023 | Aceitado: 03/11/2023 | Publicado: 07/11/2023

Matheus de Oliveira Furtado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-7184>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: matheusdhcosta@gmail.com

Renan Chaparro Rodrigues Alves Barbosa Coelho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2688-1797>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: chapparromed@hotmail.com

Resumo

Introdução: A Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) não apresenta um consenso absoluto sobre sua definição, mas pode ser entendida como o quadro depressivo grave com resposta insatisfatória a dois antidepressivos de duas classes diferentes. A cetamina é um dissociativo anestésico que possui ação antagonista dos receptores de glutamato/aspartato, logo, age no quadro fisiopatológico da depressão. **Objetivo:** O presente estudo busca examinar as particularidades do uso de cetaminas em pessoas que não apresentam melhora com os tratamentos convencionais para a depressão. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca do papel da utilização de cetaminas em pacientes refratários ao tratamento. Utilizou-se a estratégia PICO para a elaboração da pergunta norteadora. Ademais, realizou-se o cruzamento dos descritores “Depressão refratária”; “Cetaminas”; “Manejo”, nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Resultados e Discussão:** A depressão refratária é grave sem definição clara. Tanto a cetamina como a eletroconvulsoterapia (ECT) são consideradas tratamentos satisfatórios e não demonstram diferenças na redução da ideação suicida nesses pacientes. **Conclusão:** Essa revisão destaca que para o melhor manejo da DRT é preciso formalizar o protocolo de abordagem terapêutico deste transtorno. Além disso, revela que as cetaminas apresentam resultados superiores a outras medidas farmacológicas e é muito semelhante à ECT, porém requerem acompanhamento devido ao alto índice de recorrência.

Palavras-chave: Depressão resistente; Cetaminas; Tratamento.

Abstract

Introduction: Treatment-Resistant Depression (TRD) does not have an absolute consensus on its definition, but can be understood as a severe depressive condition with an unsatisfactory response to two antidepressants from two different classes. Ketamine is a dissociative anesthetic that has an antagonistic action on glutamate/aspartate receptors, therefore, it acts in the pathophysiological condition of depression. **Objective:** The present study seeks to examine the particularities of the use of ketamines in people who do not improve with conventional treatments for depression. **Materials and Methods:** This is an integrative literature review about the role of using ketamines in patients refractory to treatment. The PICO strategy was used to prepare the guiding question. Furthermore, the descriptors “Refractory depression” were crossed; “Ketamines”; “Management”, in the National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar and Virtual Health Library (VHL) databases. **Results and Discussion:** Refractory depression is serious without a clear definition. Both ketamine and electroconvulsive therapy (ECT) are considered satisfactory treatments and do not demonstrate differences in reducing suicidal ideation in these patients. **Conclusion:** This review highlights that for better management of ESRD it is necessary to formalize the therapeutic approach protocol for this disorder. Furthermore, it reveals that ketamines present superior results to other pharmacological measures and are very similar to ECT, but require follow-up due to the high rate of recurrence.

Keywords: Resistant depression; Ketamines; Treatment.

Resumen

Introducción: La Depresión Resistente al Tratamiento (TRD) no tiene un consenso absoluto sobre su definición, pero puede entenderse como una condición depresiva severa con una respuesta insatisfactoria a dos antidepressivos de dos clases diferentes. La ketamina es un anestésico dissociativo que tiene acción antagonista sobre los receptores de

glutamato/aspartato, por lo que actúa en el cuadro fisiopatológico de la depresión. Objetivo: El presente estudio busca examinar las particularidades del uso de ketaminas en personas que no mejoran con tratamientos convencionales para la depresión. Materiales y Métodos: Se trata de una revisión integradora de la literatura sobre el papel del uso de ketaminas en pacientes refractarios al tratamiento. Se utilizó la estrategia PICO para preparar la pregunta orientadora. Además, se cruzaron los descriptores “Depresión refractaria”; “Ketaminas”; “Gestión”, en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar y Virtual Health Library (BVS). Resultados y Discusión: La depresión refractaria es grave sin una definición clara. Tanto la ketamina como la terapia electroconvulsiva (TEC) se consideran tratamientos satisfactorios y no demuestran diferencias en la reducción de la ideación suicida en estos pacientes. Conclusión: Esta revisión destaca que para un mejor manejo de la ERT es necesario formalizar el protocolo de abordaje terapéutico para este trastorno. Además, revela que las ketaminas presentan resultados superiores a otras medidas farmacológicas y son muy similares a la TEC, pero requieren seguimiento debido a la alta tasa de recurrencia.

Palabras clave: Depresión resistente; Ketaminas; Tratamiento.

1. Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição que tende a persistir ao longo do tempo, com recorrências, e é amplamente difundida em todo o mundo. Muitas vezes, está ligada à incapacidade de desempenhar as atividades diárias e pode afetar a saúde física das pessoas afetadas (Franco et al., 2020). Neste cenário, a Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), por sua vez, não apresenta um consenso absoluto sobre sua definição, mas pode ser entendida como o quadro depressivo grave com resposta insatisfatória a dois antidepressivos (em dosagem e duração adequada) de duas classes diferentes ao longo de um período adequado, durante o episódio depressivo atual (Franco et al., 2020).

O tratamento convencional do TDM está muito correlacionado com sua fisiopatologia, uma vez que evidências apontam desequilíbrios nos sistemas dopaminérgico e glutaminérgico como os principais pilares de suas alterações, além de fatores genéticos e ambientais. Dessa forma, os psicotrópicos são um dos pilares importantes para o manejo da depressão, sendo comumente os inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRSs), inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSNs), inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e os antidepressivos tricíclicos (ADTs) (Kowalski & Oliveira, 2021).

Por outro lado, segundo Popova et al. (2019), cerca de 30% dos pacientes com depressão maior não conseguem alcançar a remissão apesar do uso com múltiplos antidepressivos. Assim, é possível notar que o controle dos sintomas nesses pacientes é um desafio significativo, principalmente considerando que os fármacos atualmente disponíveis levam semanas até a melhora dos sintomas depressivos, cenário muito desfavorável sobretudo em indivíduo com ideação suicida, um agravante frequentemente presente na DRT e que é possivelmente letal se não abordado.

Sob essa perspectiva, a cetamina foi introduzida como uma nova terapêutica para maximizar o tratamento da DRT. Sintetizada pela primeira vez como dissociativo anestésico, possui ação antagonista dos receptores de glutamato/aspartato, logo, age no quadro fisiopatológico da depressão (Mendes et al., 2023). Ademais, a Eletroconvulsoterapia (ECT), realizada com intuito de gerar uma reorganização das conexões neurais cerebrais, provoca reações semelhantes à cetamina no cérebro, incluindo experiências dissociativas temporárias, que parecem aliviar sintomas depressivos. Isso levanta a possibilidade de resposta benéfica intensificada para pessoas com DRT (Dias et al., 2022).

Neste contexto, o estudo atual tem como objetivo analisar as características distintivas do uso de cetaminas em indivíduos que não respondem ao tratamento convencional do transtorno depressivo, com o intuito de fazer uma comparação com outras abordagens terapêuticas que funcionam de forma semelhante, como a ECT. Em última análise, essa revisão também procura compreender e estabelecer conexões entre esses métodos e seu impacto no controle dos sintomas depressivos, especialmente no que diz respeito à ideação suicida.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (De Souza, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Como a utilização das cetaminas podem auxiliar no tratamento da depressão resistente ao tratamento e o que pode ser feito para o paciente?” Nela, observa-se o P: “Depressão refratária”; I: “Utilização das cetaminas”; C: “Manejo da depressão refratária”; O: “O que pode ser feito para o paciente?”.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: depressão refratária; cetaminas; manejo. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or”, “not”, “e”, “ou”, “não”, “y”, “o bien” e “no”.

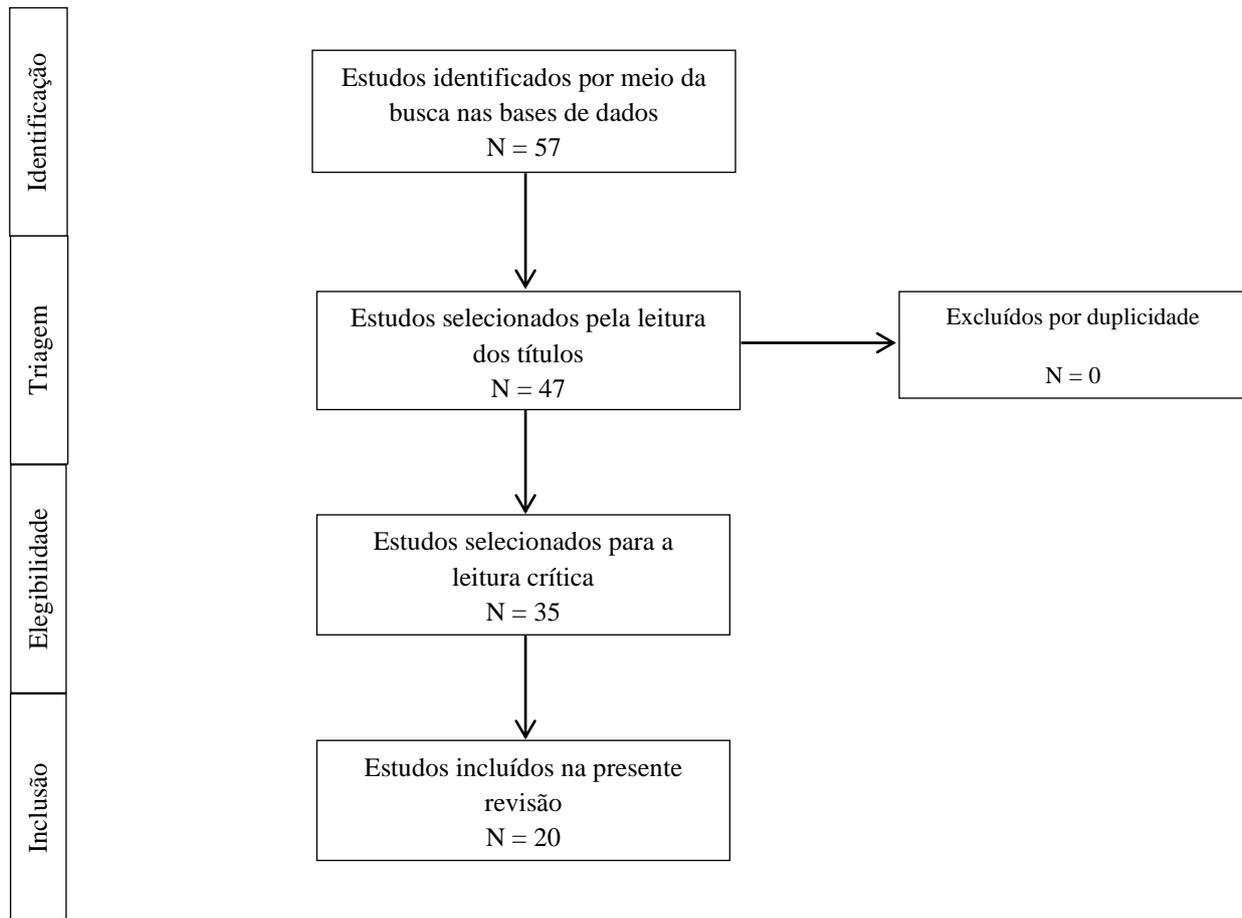
Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada durante os meses de Agosto e Outubro do ano de 2023. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês, espanhol e português, publicados nos anos de 2017 a 2023, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não estavam em língua portuguesa, espanhola ou inglesa, que não foram submetidos a revisão por pares, que não tiveram enfoque no transtorno depressivo resistente ao tratamento, sobretudo em relação ao papel das cetaminas no manejo, portanto, foram excluídos por não obedecerem aos critérios.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 57 artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 35 artigos foram selecionados. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 15 artigos não foram utilizados por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Foram selecionados 20 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados.

A seguir, a figura 1 esquematiza a metodologia empregada na elaboração dessa revisão, destacando as etapas que foram realizadas para contemplar o objetivo proposto.

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

3. Resultados e Discussão

A Tabela 1 sintetiza os principais artigos que foram utilizados na presente revisão de literatura, contendo informações relevantes sobre os mesmos, como os autores do estudo, o ano de publicação, o título e a metodologia do estudo realizado.

Tabela 1 – Visão geral dos estudos incluídos nessa revisão sistemática sobre o uso de cetaminas no transtorno depressivo refratário ao tratamento.

Estudo	Título	Metodologia do Estudo
1. Bergfeld et al. (2018)	Treatment-resistant depression and suicidality	Meta-análise
2. Dias et al. (2022)	Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática	Revisão Sistemática
3. Franco et al. (2020)	Os efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento	Estudo Descritivo
4. Gaynes et al. (2020)	Defining treatment-resistant depression	Revisão Sistemática
5. Gonçalves et al. (2022)	Diagnóstico e estratégia terapêutica na depressão resistente ao tratamento	Revisão de Literatura
6. Grunebaum et al. (2022)	Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major	Ensaio Clínico Randomizado

	depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial	
7. Guerra et al. (2019)	Ketamina no manejo farmacológico agudo da ideação suicida	Revisão de Literatura
8. Holsinger e Riordan (2023)	In treatment-resistant major depression, ketamine was noninferior to ECT for treatment response	Ensaio Clínico Randomizado
9. Kamp et al. (2020)	Pharmacokinetics of ketamine and its major metabolites norketamine, hydroxynorketamine, and dehydronorketamine: a model-based analysis	Ensaio Clínico Randomizado
10. Kautzky et al. (2019)	Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study	Ensaio Clínico Randomizado
11. Kowalski e Oliveira (2021)	Um novo olhar para o tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão dos estudos clínicos realizados com cetamina e escetamina.	Revisão de Literatura
12. Laguna et al. (2022)	Eletroconvulsoterapia no manejo do risco suicida	Revisão de Literatura
13. Machado et al. (2018)	Eletroconvulsoterapia: implicações éticas e legais	Revisão de Literatura
14. Mascarenhas e Passos (2022)	Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão integrativa	Revisão de Literatura
15. Melo et al. (2023)	Eficácia da utilização de Cetamina, Esquetamina e Midazolam para pacientes com transtorno depressivo resistente ao tratamento	Revisão de Literatura
16. Mendes et al. (2023)	Potencial terapêutico da cetamina em transtornos depressivos	Revisão de Literatura
17. Milak et al. (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	Ensaio Clínico Randomizado
18. Nogueira et al. (2021)	O uso de cetamina no tratamento de pacientes com tendências suicidas, uma revisão integrativa	Revisão de Literatura
19. Popova et al. (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	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego
20. Teng et al. (2021)	Epidemiologia e ônus da depressão resistente ao tratamento no Brasil: análise do subgrupo brasileiro do estudo de observação multicêntrico TRAL	Estudo Observacional

Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

O presente estudo avaliou 20 trabalhos acerca do uso de cetaminas na depressão resistente ao tratamento, os quais evidenciaram aspectos fisiopatológicos e clínicos da doença, bem como relataram casos que foram estudados e utilizados como embasamento teórico para a construção do conhecimento médico. Ademais, a conjugação entre as características teóricas e os relatos de casos é fundamental para a compreensão integral da história natural dessa doença e embasar novas propedêuticas. Assim, a discussão dos relatos clínicos viabiliza a sedimentação do conhecimento médico e permite que um melhor cuidado possa ser oferecido aos futuros pacientes.

3.1 Depressão Resistente ao Tratamento

Ainda não há um consenso sobre a definição da depressão resistente ao tratamento (DRT), no entanto, pode ser entendida como depressão grave com resposta fraca ou insatisfatória de dois medicamentos (em dosagem ótima e duração adequada) de duas classes diferentes de antidepressivos, sua prevalência estimada é de 350 milhões de diagnósticos no mundo (Dias et al., 2022). O estudo TRAL (Depressão Resistente ao Tratamento na América Latina) forneceu um quadro epidemiológico amplo do TDM na América Latina, com foco na DRT, uma condição para a qual os dados são escassos, este trabalho relata que o Brasil exibiu a maior prevalência de DRT, com 40% dos diagnósticos (Teng et al., 2021).

Nesse sentido, os sintomas caracterizados por sentimentos duradouros de tristeza, ansiedade ou sensação de "vazio", desesperança e/ou pensamentos pessimistas, anedonia, fadiga e redução da vitalidade exibem taxas notavelmente maiores de manifestação em comparação com aqueles que não sofrem de depressão refratária (Teng et al., 2021). Tal cenário ilustra um dos principais obstáculos associados a esse transtorno, uma vez que o quadro clínico não responde adequadamente aos medicamentos antidepressivos convencionais e costuma causar desapontamento ao paciente em relação à melhora de sua condição.

Além disso, Gaynes et al. (2020) propõe que os avanços acerca da depressão resistente ao tratamento (DRT) requerem, principalmente, a estabelecimento de uma definição consensual que aborde a maneira mais eficaz de determinar a quantidade de tratamentos anteriores sem sucesso, a dosagem e a duração adequadas, bem como a identificação de um conjunto fundamental de indicadores de resultados que possam ser utilizados de maneira padronizada. Portanto, as abordagens a respeito de tal transtorno seriam mais protocolares e capazes de se traduzirem em diretrizes mais claras para o tratamento de pacientes com esta doença grave.

3.2 Cetaminas e o Tratamento da DRT

A cetamina foi produzida como um anestésico dissociativo pela primeira vez em 1960 e atualmente está experimentando uma redescoberta de seu potencial, com aplicações em várias áreas, como dores neuropáticas crônicas e DRT (Kamp et al., 2020). Segundo Milak et al. (2020), o mecanismo antidepressivo da cetamina não é totalmente esclarecido, alguns estudos pré-clínicos sugerem que pode ser mediado pela ativação do glutamato dos receptores glutamatérgicos do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Desse modo, ela representa a única classe de medicamentos antidepressivos que modula o sistema glutamatérgico.

Por outro lado, alguns modelos sugerem que tal efeito é uma consequência direta do efeito inibitório da cetamina nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), visto que estes restabelecem a dinâmica sináptica de algumas vias glutamatérgicas desajustadas nos transtornos depressivos, como a atividade neural de importantes circuitos em regiões frontais e límbicas profundas relacionadas ao estresse, à resiliência e à regulação do humor (Mendes et al., 2023). Dessa forma, é evidente que a principal característica de sua atuação é a regulação, tendo como resultado o aprimoramento do controle emocional por meio do fortalecimento da conectividade cerebral.

No que se refere à apresentação posológica da cetamina, um estudo realizado por Mikak et al. (2020) revelou que uma

única administração intravenosa (IV) subanestésica de cetamina pode desencadear uma resposta antidepressiva em questão de horas, em contraste com as semanas necessárias em terapias convencionais. Verificou-se que a concentração de 0,5 mg/kg apresenta resultado antidepressivo eficaz, em se tratando da estabilidade dos seus efeitos colaterais psicomiméticos dissociativos, e as concentrações inferiores a essa não alcançam resultados tão consistentes (Mascarenhas & Passos, 2022).

Ademais, o tratamento mais recentemente autorizado no Brasil para a depressão resistente ao tratamento (DRT) é a escetamina intranasal. Este composto é uma forma enantiomérica S da cetamina e atua de forma semelhante à cetamina padrão, devendo ser sempre acompanhada do uso de antidepressivo oral. A principal vantagem de seu uso é a rápida melhoria dos sintomas depressivos em comparação com os antidepressivos administrados por via oral (Gonçalves et al., 2022).

Fica clara, portanto, a necessidade de compreender o mecanismo por trás da ação antidepressiva de rápida da cetamina como instrumento para a busca por medicamentos alternativos que possam ser administrados por via oral, apresentando efeitos adversos reduzidos e menor potencial de abuso.

3.3 Comparação entre Cetaminas e Eletroconvulsoterapia no Manejo de Pacientes com Ideação Suicida

A presença de ideação suicida é um dos problemas psiquiátricos mais comuns nos hospitais e requer intervenção imediata, muitos pesquisadores exploram as taxas de suicídio associadas à depressão, particularmente em situações de depressão resistente ao tratamento (DRT) que envolvem pensamentos suicidas (Melo et al., 2023). Segundo Nogueira et al. (2018), existem tratamentos medicamentosos reconhecidos que incluem o uso de lítio (recomendado para transtorno bipolar e depressão) e midazolam (um medicamento ansiolítico e anestésico). No entanto, os ensaios clínicos randomizados tem mostrado uma superioridade significativa da cetamina intravenosa no manejo de casos graves de ideação suicida em situações de emergência quando comparadas com o lítio (Guerra et al., 2019) e também com o midazolam (Grunebaum et al., 2018). Dessa maneira, é possível notar que a literatura já apresenta dados favoráveis à cetamina em semelhança à outras drogas.

Por outro lado, a eletroconvulsoterapia (ECT) aparece como um método terapêutico alternativo regulamentado pelo Conselho Federal de Medicina deve ser realizado em ambiente hospitalar e em casos que requerem melhora rápida dos sintomas, quando os riscos associados aos medicamentos psicotrópicos superam os riscos da ECT e na DRT. Além disso, tem como princípio essencial da a passagem de uma corrente elétrica por meio da aplicação de eletrodos no crânio do paciente, resultando na indução de uma convulsão que dura entre 30 e 60 segundos (Machado et al., 2018). Laguna et al. (2022) apontam que embora a ECT apresente a capacidade de gerar comprometimento da memória recente, é algo transitório e que supera os benefícios de fornecer resultados rápidos no tratamento de diversos distúrbios, incluindo pacientes que não respondem a outras terapias, portanto, representa uma estratégia eficaz no manejo do risco de suicídio.

Holsinger e Riordan (2023) realizaram um ensaio clínico randomizado com pacientes adultos diagnosticados com DRT grave em que utilizaram cetamina IV, 0,5 mg/kg durante 40 minutos, 2 vezes/semana em metade do grupo, sendo que a outra metade foi submetida a ECT 2 vezes/semana, ambos métodos perduraram por 3 semanas. A conclusão do estudo foi que nenhum método se mostrou superior ou inferior, porém, ambos os grupos tiveram altas taxas de recaída. Além disso, Bergfeld et al. (2018) também relata que as evidências atuais sugerem que tanto a cetamina como a ECT não diferem considerando o risco de suicídio.

Desse modo, é possível compreender que o método escolhido vai depender da avaliação médica somada à individualidade de cada paciente, sempre levando em consideração que o risco de suicídio dos pacientes com DRT é elevado bem como a recaída, o que sinaliza a importância de acompanhar os pacientes pós-intervenção a fim de impactar positivamente no manejo do quadro clínico.

4. Conclusão

Essa revisão destaca que a depressão resistente ao tratamento é um transtorno grave que ainda não possui definições claras e concisas que configurem sua abordagem como protocolar e completamente regulamentado. Por outro lado, os estudos analisados mostraram que a definição descrita como insatisfatória a duas classes diferentes de antidepressivos (em dosagem ótima e duração adequada) é bem aceita e já muito presente na prática médica, além apresentar uma prevalência importante no Brasil.

No que diz respeito ao uso das cetaminas como tratamento da DRT, ficou claro que seu uso IV em concentração de 0,5 mg/kg apresenta resultados satisfatórios, especialmente em se tratando do manejo de ideação suicida, visto que foi demonstrada uma superioridade significativa à outros métodos usuais, como lítio e midazolam. No entanto, é documentado que mais estudos sobre seu uso IV e oral no país precisam ser realizados, isso porque apenas o uso intranasal é permitido.

Além disso, em relação aos trabalhos clínicos randomizados analisados que comparam as cetaminas e ECT quanto a eficácia nos quadros de risco de autoextermínio, não houve diferença significativa entre os dois métodos, no entanto, ficou claro que essas intervenções apresentaram altas taxas de recorrência. Desse modo, constata-se a relevância em assistir os pacientes submetidos à tais medidas, afinal, trata-se de uma situação crítica.

Futuramente, para que o enfrentamento de cenários semelhantes seja realizado com excelência, é necessário o estabelecimento de uma definição amplamente aceita que aborde quantitativa e qualitativamente as terapias com antidepressivos refratários a fim de demonstrar a aplicabilidade de intervenções como as cetaminas e a ECT de forma consistente ao melhor tratamento da DRT.

Referências

- Bergfeld, I. O., Mantione, M., Figuee, M., Schuurman, P. R., Lok, A., & Denys, D. (2018). Treatment-resistant depression and suicidality. *Journal of affective disorders*, 235, 362-367.
- da Silva Mendes, L. F., de Sá Bezerra, C., Piauilino, B. C. N., de Sousa, L. L., Leal, A. K. M. P., de Sousa, P. R., & Menezes, A. G. V. A. (2023). Potencial terapêutico da cetamina em transtornos depressivos. *Research, Society and Development*, 12(2), e15812240153-e15812240153.
- de Barros Machado, F., de Moraes Filho, I. M., Fidelis, A., de Almeida, R. J., Nascimento, M. S. S. P., & Carneiro, K. K. C. (2018). Eletroconvulsoterapia: implicações éticas e legais. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*, 7(3), 235-247.
- de Melo, I. R., Oliveira, A. L. F., Lessa, V. J. C., de Farias Cavalcanti, I., Alves, M. F. T., & de Lima, F. G. P. S. (2023). Eficácia da utilização de Cetamina, Esquetamina e Midazolam para pacientes com transtorno depressivo resistente ao tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(4), 18321-18330.
- Dias, I. K. S., Silva, J. K. D., Gomes Júnior, S. R., Santos, T. H. N. D., & Faria, S. T. D. R. (2022). Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 71, 247-252.
- dos Santos Gonçalves, W., Lassen, R. D. H., Appolinario, J. C., & Nardi, A. E. (2022). Diagnóstico e estratégia terapêutica na depressão resistente ao tratamento. *Medicina, Ciência e Arte*, 1(3), 94-104.
- Franco, F. M., Lima, A. J. M., Alves, N. C., Silva, R. B., & Braga, T. (2020). Os efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento. *Brazilian Journal of Development*, 6(6), 36999-37016.
- Gaynes, B. N., Lux, L., Gartlehner, G., Asher, G., Forman-Hoffman, V., Green, J., & Lohr, K. N. (2020). Defining treatment-resistant depression. *Depression and anxiety*, 37(2), 134-145. <https://doi.org/10.1002/da.22968>
- Grunebaum, M. F., Galfalvy, H. C., Choo, T. H., Keilp, J. G., Moitra, V. K., Parris, M. S., & Mann, J. J. (2018). Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. *American Journal of Psychiatry*, 175(4), 327-335.
- Guerra, C. B., Cunha, G. V., Donato, A. N. A., de Oliveira Parreira, C., Peres, P. H. M., & da Silva, D. O. F. (2019). Ketamina no manejo farmacológico agudo da ideação suicida. *Revista Educação em Saúde*, 7(1), 131-141.
- Holsinger, T., & Riordan, P. (2023). In treatment-resistant major depression, ketamine was noninferior to ECT for treatment response. *Annals of Internal Medicine*, 176(9), JC105.
- Kamp, J., Jonkman, K., van Velzen, M., Aarts, L., Niesters, M., Dahan, A., & Olofsen, E. (2020). Pharmacokinetics of ketamine and its major metabolites norketamine, hydroxynorketamine, and dehydronorketamine: a model-based analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 125(5), 750-761.
- Kautzky, A., Dold, M., Bartova, L., Spies, M., Kranz, G. S., Souery, D., & Kasper, S. (2019). Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(1), 78-88.

Kowalski, L., Delanogare, E., & de Oliveira, T. B. (2021). Um novo olhar para o tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão dos estudos clínicos realizados com cetamina e escetamina. *VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde*, 33(3), 134-154.

Laguna, G. G. de C., de Carvalho, L. S., & de Azevedo, K. R. M. (2022). Eletroconvulsoterapia no manejo do risco suicida. *Revista Neurociências*, 30, 1-19.

Mascarenhas, A. L., Nascimento, M. C., & Passos, M. P. S. (2022). Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 11(16), e16111637628-e16111637628.

Milak, M. S., Rashid, R., Dong, Z., Kegeles, L. S., Grunebaum, M. F., Ogden, R. T., & Mann, J. J. (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. *JAMA network open*, 3(8), e2013211-e2013211.

Nogueira, D. B., de Barros Moretzsohn, J. P., Soares, L. M., de Moura Rezende, M., Oliveira, R. A. A., & Correa, C. R. (2018). O uso de cetamina no tratamento de pacientes com tendências suicidas, uma revisão integrativa. *Revista interdisciplinar ciências médicas*, 2(2), 57-65.

Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., & Singh, J. B. (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. *American Journal of Psychiatry*, 176(6), 428-438.

Teng, C. T., Caldieraro, M. A., Lacerda, A., Nardi, A., Quarantini, L., Souza, F., & Cabrera, P. (2021). Epidemiologia e ônus da depressão resistente ao tratamento no Brasil: análise do subgrupo brasileiro do estudo de observação multicêntrico TRAL. *JBES-Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*.