



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



MONOGRAFIA

**ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DA
CETAMINA ENDOVENOSA NA DEPRESSÃO UNIPOLAR
RESISTENTE AO TRATAMENTO: REVISÃO
SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS**

Lilian Maria Godeiro Coelho

Salvador (Bahia)
2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Coelho, Lilian Maria Godeiro

Análise da eficácia e segurança do uso da cetamina endovenosa na depressão unipolar resistente ao tratamento: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados/ Lilian Maria Godeiro Coelho. (Salvador, Bahia): LMG, Coelho, 2018

70f.: il.

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Palavras chaves: 1. cetamina. 2. tratamento farmacológico. 3. transtorno depressivo. 4. depressão unipolar I. De Sena EP. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Análise da eficácia e segurança do uso da cetamina endovenosa na depressão unipolar resistente ao tratamento: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



MONOGRAFIA

ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DA CETAMINA ENDOVENOSA NA DEPRESSÃO UNIPOLAR RESISTENTE AO TRATAMENTO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Lilian Maria Godeiro Coelho

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2018.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
2018

Monografia: *Análise da eficácia e segurança do uso da cetamina endovenosa na depressão unipolar resistente ao tratamento: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados*, de **Lilian Maria Godeiro Coelho**.

COMISSÃO REVISORA:

- **Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Eduardo Pondé de Sena**, Professor do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **William Azevedo Dunningham**, Professor do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XVI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2018.

*“Que é loucura: ser cavaleiro andante ou segui-
lo como escudeiro?*

De nós dois, quem o louco verdadeiro?

O que acordado, sonha doidamente?

O que, mesmo vendado,

vê o real e segue o sonho

de um doido pelas bruxas embruxado?”

(Carlos Drummond de Andrade, poeta).

Aos pacientes.

EQUIPE

- Lilian Maria Godeiro Coelho, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio eletrônico: liliangodeiro@gmail.com
- Bernardo Argollo Fernandes, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio eletrônico: bernardo_argollo@yahoo.com.br

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- À Deus, Aquele que se faz presente em todos os instantes da minha vida, que me deu determinação para alcançar meus objetivos, e que me trouxe até aqui, por um caminho que anteriormente eu não havia cogitado, mas que agora me levou ao verdadeiro sentido da vida.
- Aos pacientes, aqueles que vivenciei durante a jornada acadêmica e os que terei a oportunidade de conhecer após o meu juramento hipocrático.
- À comissão revisora pela colaboração neste pontapé inicial que me motivou a seguir carreira de pesquisadora. *Lux in tenebris*.
- À minha família, especialmente meus pais José Carlos e Leila Maria, e minha prima/segunda mãe Hozana, minhas preciosidades, muita mais que laços de sangue, e sim laços de alma, de apoio mútuo e paciência eterna.
- Ao meu quase-tutor em tempo integral e futuro colega de profissão, dr Igor Bandeira, pelo auxílio que me proporcionou na elaboração deste trabalho. Acredito que você será um ótimo orientador no futuro, bem-aventurados serão seus orientandos!
- Aos meus amigos, aqueles a qual esta experiência academicista me concedeu, os quais levarei a partir desta nova etapa da minha vida. Obrigada Bernardo, Kelly, Carol, Zé e Samuel.
- E agradeço de uma forma geral a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização e concretização deste trabalho. Minha eterna gratidão.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS	11
I. RESUMO	12
II. OBJETIVOS	13
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
IV. REVISÃO DA LITERATURA	16
IV.1 Transtornos depressivos	16
IV.2 Depressão resistente ao tratamento	18
IV.3 Cetamina	19
V. METODOLOGIA	23
VI. RESULTADOS	27
VII. DISCUSSÃO	50
VIII. CONCLUSÕES	57
IX. SUMMARY	58
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
XI. APÊNDICES	62
Apêndice 1: Publicações não inclusas neste estudo após leitura integral	63
Apêndice 2: Justificativas do risco de viés para cada domínio e estudo	64
XII. ANEXO	67
Anexo 1: PRISMA 2009 CHECKLIST	68

ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

TABELAS

Tabela 1. Classificação quanto à gravidade do transtorno depressivo recorrente

Tabela 2. Usos mais frequentes da cetamina quanto aos seus efeitos

Tabela 3. Critérios de elegibilidade e filtros utilizados nas bases de dados

Tabela 4. Estratégia de busca com os descritores DeCS e MeSH

Tabela 5. Resultado da pesquisa da literatura a partir da base de dados MEDLINE/PubMed, após a utilização de descritores MeSH, conectivos booleanos e filtros

Tabela 6. Resultado da pesquisa da literatura a partir da base de dados LILACS, após utilização de descritores DeCS, conectivos booleanos e filtros

Tabela 7. Resultado da pesquisa da literatura a partir da base de dados SciELO, após a utilização de descritores DeCS, conectivos booleanos e filtros

Tabela 8. Resultado da pesquisa da literatura a partir da base de dados EMBASE, após a utilização de descritores MeSH, conectivos booleanos e filtro

Tabela 9. Resultado da pesquisa da literatura nas referências de revisões, a partir da leitura do título

Tabela 10. Risco de viés para cada estudo de acordo com a ferramenta Cochrane

QUADROS

Quadro 1. Listagem dos artigos selecionados para a revisão e sistematização das informações

Quadro 2. Listagem dos artigos selecionados para a revisão e sistematização dos resultados quanto à eficácia

Quadro 3. Listagem dos artigos selecionados para a revisão e sistematização dos resultados quanto à segurança

FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de ação da cetamina

Figura 2. Processo de seleção de artigos para a revisão sistemática

LISTA DE ABREVIATURAS

CAPES	Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NMDA	N-Metil D-Aspartato
PubMed	<i>National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine</i>
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
TRD	<i>Treatment-Resistant Depression</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

I. RESUMO

ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DA CETAMINA ENDOVENOSA NA DEPRESSÃO UNIPOLAR RESISTENTE AO TRATAMENTO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS. **Objetivo:** Avaliar os resultados associados à eficácia e segurança do uso terapêutico da cetamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT). **Introdução:** A depressão é a principal causa de incapacidade em todo o mundo. DRT caracteriza-se pela falta de resposta à terapêutica inicial e convencional. A falta de medicamentos de ação rápida torna crescente o número de casos de indivíduos que desenvolvem DRT. A cetamina é cada vez mais estudada como uma alternativa terapêutica. **Metodologia:** Revisão Sistemática que utilizou bases de dados (*PubMed, SciELO, LILACS e EMBASE*) para a coleta de ensaios clínicos randomizados que avaliam eficácia e segurança da utilização da cetamina sobre a DRT. Os estudos foram submetidos a seleção por título e, posteriormente, pela leitura dos resumos. Aqueles selecionados foram lidos para avaliação completa e verificação de elegibilidade, conforme os critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Seis ensaios clínicos randomizados foram selecionados. Para aqueles que avaliaram a eficácia, todos obtiveram benefícios clínicos após uso do fármaco. Para os que avaliaram a aceitabilidade/segurança da droga, a ocorrência de sintomas colaterais foram de caráter transitório e sem recorrência. **Discussão:** A cetamina na DRT se associou a um início de ação rápido e robusto, após única infusão, com efeitos até 7 dias. Alternando duas ou três vezes por semana, foram relatados manutenção de efeitos por até 30 dias. A S-cetamina parece ter efeitos antidepressivos semelhantes a cetamina racêmica. A ideação suicida demonstrou melhora significativa após infusão única de cetamina, sugerindo potencial para controle do risco suicida. **Conclusão:** A presente revisão evidenciou eficácia e segurança promissoras da cetamina em portadores de DRT, porém persistem desafios na aplicação clínica, exigindo análises e pesquisas adicionais para validação definitiva do fármaco.

Palavras-chave: 1. cetamina; 2. tratamento farmacológico; 3. transtorno depressivo; 4. depressão unipolar

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar os termos de eficácia e segurança do uso terapêutico da cetamina no tratamento de depressão resistente.

SECUNDÁRIOS:

1. Descrever ensaios clínicos randomizados quanto aos efeitos e eficiência da terapêutica com cetamina em portadores de depressão resistente.
2. Verificar as vantagens e desvantagens da terapêutica com cetamina em portadores de depressão resistente.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A depressão é uma doença insidiosa, e devido a esse caráter, se estabelece com um difícil tratamento. Ela se caracteriza como patologia de custo elevado, tanto devido ao aspecto econômico, como também face às consequências que são atribuídas à vida do paciente. Os transtornos mentais, de forma geral, se associam a alto grau de sobrecarga para os pacientes, também afetando os indivíduos que convivem com os portadores. E dentre a diversificada gama desses transtornos, a depressão se encontra com o mais alto grau de sobrecarga, sendo os episódios depressivos considerados a principal causa de incapacidade em todo o mundo, afetando mais de 300 milhões de pessoas.¹

Conforme observação da *World Health Organization* (2017),¹ o risco de depressão é diretamente associado à pobreza, ao desemprego, a eventos marcantes como a morte de um ente querido ou o término de um relacionamento, à presença de uma doença física e a problemas causados pela dependência de álcool e drogas. A depressão costuma afetar mais o sexo feminino (5,1%) do que o masculino (3,6%), e atinge as maiores taxas na faixa etária entre 55-74 anos. Há um incremento no número de pessoas afetadas por transtornos mentais em todo o mundo, sobretudo a depressão, e particularmente nos países de baixa renda. As difíceis condições de vida, associadas ao crescimento populacional, e o consequente fato de a maior parte desta população atingir a faixa etária em que a depressão ocorre mais comumente, podem ser causas desse aumento progressivo.

O conceito de depressão é muito amplo, abarcando tanto a concepção médica quanto o saber popular. De acordo com Del Porto (1999),² “Depressão” pode ser usada popularmente para designar um estado afetivo normal de tristeza, e até mesmo um sintoma ou uma doença. Como tristeza, é constantemente definida pela sociedade como uma “resposta humana normal às situações de perda, derrota, desapontamento e outras adversidades”.² Enquanto sintoma, na prática médica, a depressão pode se associar ao quadro clínico de outras patologias, tais como esquizofrenia e alcoolismo.² Se firmando preferencialmente no conceito de doença, a depressão é caracterizada pela persistência de pensamentos e emoções negativas que perturbam o humor, a cognição, a motivação e o comportamento.

A depressão é considerada uma doença crônica, uma grande parte dos pacientes que vivenciam um episódio de depressão passa a ter recorrência, com aumento na frequência e na gravidade dos episódios ao longo do tempo.³ Ela possui várias

classificações, sendo importante adentrarmos na conceituação de uma delas: “depressão resistente”. Segundo Thase & Rush (1997),⁴ a depressão pode contemplar cinco estágios para resposta inadequada ou até mesmo a ausência de resposta aos antidepressivos, definindo a depressão resistente ao tratamento (DRT). Um pouco menos da metade dos pacientes que iniciam o tratamento contra a depressão, não respondem à primeira terapêutica com antidepressivos, podendo a doença progredir e, conseqüentemente, pode o indivíduo não se beneficiar com posteriores estratégias terapêuticas.⁵

Um dos motivos para essa resistência, pode estar associado a inadequação no tratamento desses pacientes através das atuais intervenções disponibilizadas, pois devemos nos fundamentar na concepção de características individuais de cada paciente e conseqüentemente de cada forma de depressão. A ausência de diretrizes totalmente confiáveis e que são utilizadas para combinar tratamentos ideais para os pacientes, exige uma abordagem muitas vezes de “risco”, e que mesmo demonstrando uma eventual melhora desses indivíduos, muitos desenvolvem resistência ao tratamento ao longo do tempo.³ Portanto, devido a heterogeneidade da depressão, têm-se a necessidade extrema por novas terapias individualizadas, muitas vezes fundamentada na busca de novos medicamentos antidepressivos.

A cetamina, como alternativa medicamentosa no tratamento antidepressivo, surgiu no contexto das limitações representadas por tratamentos que têm como alvo o sistema monoaminérgico, e que demonstraram aliviar os sintomas depressivos em apenas 50% dos pacientes; ainda, esses agentes farmacológicos que atuam sobre as monoaminas apresentam a desvantagem de possuírem uma longa latência para o início de sua ação terapêutica.⁶ Mediante esta situação, a busca por antidepressivos mais eficazes e de ação rápida levou ao crescente número de estudos sobre os efeitos da cetamina no tratamento da depressão, que se encontra na fase de ensaios clínicos em humanos. Ademais, têm-se a necessidade por maiores conhecimentos acerca da ação dessa substância, principalmente sobre a eficácia e segurança em longo prazo, como também para avaliar as vantagens e desvantagens do seu uso terapêutico para o tratamento da depressão resistente, podendo ser avaliadas através da análise de ensaios clínicos.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV.1 Transtornos depressivos

Os transtornos depressivos são transtornos psiquiátricos caracterizados por um estado de tristeza suficientemente grave ou persistente causando uma mudança marcante no modo de ser do indivíduo e interferindo profundamente em sua rotina diária.⁷ Eles afetam qualquer faixa etária, com uma prevalência maior na adolescência, na terceira e quarta décadas de vida. Também podem afetar qualquer gênero, etnia ou classe socioeconômica.¹

São doenças de extrema incapacidade funcional, e que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, trazendo assim um grande impacto social e financeiro. Estima-se que a incidência de transtorno depressivo, especialmente a depressão maior, seja duas vezes maior nas mulheres do que nos homens. Acredita-se que essa diferença resida no fato das diferenças hormonais ou da carga sociocultural atribuída entre ambos os sexos.⁸

Uma causa exata para esses transtornos ainda não foi elucidada, mas acredita-se que fatores genéticos, como a hereditariedade, fatores psicossociais, como estressores vitais, e fatores orgânicos, como alterações nos níveis de neurotransmissores, especialmente nas vias catecolaminérgicas e serotoninérgicas, podem contribuir.⁹ Estes transtornos podem estar associados a outras patologias, como as doenças tireoidianas ou suprarrenais, tumores cerebrais, AVCs e outras doenças neurológicas. Também, estes transtornos podem surgir devido ao uso de certos medicamentos, tais como o propranolol, interferon alfa e algumas drogas recreativas.

Segundo o DSM-V,⁷ os transtornos depressivos são classificados em:

1. Disruptivo;
2. Disfórico;
3. Transtorno depressivo persistente (distímia);
4. Transtorno depressivo recorrente.

O transtorno depressivo recorrente é caracterizado por um quadro cronificado de tristeza exacerbada, sensações de vazio profundo, de desalento, anedonia e outros sintomas, podendo até mesmo alcançar a idealização suicida. É oriundo da recorrência de episódios depressivos por, no mínimo, duas semanas.⁷ Os episódios depressivos são quadros psiquiátricos afetivos e fora de proporção nos quais devem estar obrigatoriamente presentes

os sintomas de humor deprimido e anedonia. Sua associação com dois ou mais sintomas classificará o episódio como leve, moderado ou grave (TABELA 1).

Tabela 1. Classificação quanto à gravidade do transtorno depressivo recorrente

GRAVIDADE	CARACTERÍSTICAS
LEVE	<u>Mínimo:</u> 2 sintomas. Além dos sintomas necessários para o diagnóstico (anedonia e humor deprimido), os demais geralmente são raros e mais leves. Os prejuízos funcionais são poucos e a doença é manejável.
MODERADO	<u>Mínimo:</u> 3 sintomas. Sintomas, manejo e o prejuízo funcional são de caráter intermediário entre um transtorno leve e grave.
GRAVE	<u>Mínimo:</u> 4 sintomas. O número de sintomas apresentado é muito maior do que o necessário para o diagnóstico. Os prejuízos funcionais são significativos e a doença tende a ser de difícil manejo.

A depressão maior pode ser diagnosticada a partir de critérios já bem estabelecidos. Mesmo assim, segundo Fleck (2009),¹⁰ acredita-se que 30% a 60% dos casos de depressão maior não são diagnosticados, o que agrava ainda mais os impactos negativos dessa doença. Por isso, se estabelece como extrema importância que um médico generalista seja capaz de identificar categoricamente a doença, pois esta não deve ser encarada como uma função restrita ao psiquiatra.

De acordo com o DSM-V,⁷ para o diagnóstico, ≥ 5 dos seguintes critérios devem ter estado presentes quase todos os dias, durante o mínimo de 2 semanas, com a presença obrigatória do humor deprimido e anedonia:

1. Humor deprimido durante a maior parte do dia*;
2. Diminuição acentuada do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades durante a maior parte do dia*;
3. Ganho ou perda de peso significativo (>5%) ou diminuição ou aumento do apetite;
4. Insônia ou hipersonia;
5. Agitação ou atraso psicomotor não autorrelatado;
6. Fadiga ou perda de energia;
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada.

8. Capacidade diminuída de pensar, concentrar-se ou indecisão;
9. Pensamentos recorrentes de morte ou suicídio, tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio.

**Sintomas obrigatórios para o diagnóstico de depressão maior.*

É muito importante estabelecer que para diferenciar os transtornos depressivos das alterações comuns de humor é essencial que exista um sofrimento significativo ou um comprometimento do funcionamento social. Nenhum achado laboratorial consegue ser patognomônico para transtornos depressivos.¹¹ No entanto, os testes laboratoriais são necessários para excluir condições físicas que podem ocasionar depressão: hemograma completo, níveis do hormônio tireoestimulante (TSH) e níveis de rotina de eletrólitos, vitamina B₁₂ e folato. Algumas vezes, testes para uso de drogas ilícitas são apropriados.

IV.2 Depressão resistente ao tratamento

A depressão resistente ao tratamento é uma ocorrência clínica comum entre pacientes tratados para transtorno depressivo recorrente. A remissão do quadro depressivo ocorre quando o paciente recupera totalmente a sua função psicossocial com uma carga mínima de efeito residual.¹² Entretanto, acredita-se que 1/3 dos pacientes tratados para depressão vão desenvolver TRD, mesmo com os avanços frequentes das terapias farmacológicas. O modelo hierárquico proposto por Thase & Rush (1997)⁴ contempla cinco estágios de resistência, expostas a seguir:

- A. Estágio I: Não resposta a, pelo menos, um ensaio terapêutico com antidepressivo;
- B. Estágio II: Estágio I somado a não resposta a um ensaio terapêutico com classes diferentes daquelas utilizadas no estágio I;
- C. Estágio III: Estágio II somado a não resposta a um ensaio terapêutico adequado com antidepressivo tricíclico;
- D. Estágio IV: Estágio III somado a não resposta a um ensaio terapêutico adequado com inibidores da monoamina oxidase;
- E. Estágio V: Estágio IV somado a não resposta a um curso de eletroconvulsoterapia bilateral.

No manejo da TRD, 3 estratégias de farmacoterapia estão em uso clínico: otimização da dose de antidepressivo, aumento / combinação de terapias e troca de terapias,

incluindo o desenvolvimento de novos fármacos.¹² No entanto, a estratégia ideal para o tratamento de TRD ainda não foi identificada. Portanto, ensaios clínicos controlados adicionais são essenciais para identificar as estratégias de tratamento mais eficazes.

O tratamento para a depressão envolve uso de psicofármacos e geralmente psicoterapia. Observando as alternativas farmacológicas atuais, uma importante característica deve ser apontada. A maioria dos medicamentos antidepressivos levam semanas para apresentarem efeitos em pacientes com transtorno depressivo maior.¹³ Devido a este hiato, o índice de desistência é alto, e em pacientes com idealizações suicidas, este tempo é decisivo para a terapêutica.

A eletroconvulsoterapia (ECT) é considerada uma terapêutica bastante efetiva para o tratamento de transtornos depressivos, sendo principalmente indicada como tratamento de escolha em pacientes com TRD, especialmente se apresentarem sintomas psicóticos ou riscos graves de suicídio.¹³ Estudos demonstraram um início rápido de resposta quando comparado com as medicações convencionais, em cerca de 1 semana após o início do tratamento. Porém, apresenta riscos que devem ser considerados, principalmente pelo uso necessário da anestesia.¹³

IV.3 Cetamina

A cetamina é uma substância antagonista de receptores glutamatérgicos N-metil D-Aspartato (NMDA) e foi sintetizada em 1962 a fim de substituir o uso da fenciclidina como droga anestésica, devido a existência de eventos adversos psicomiméticos marcantes e duradouros neste medicamento. Os pesquisadores procuravam por uma droga com as mesmas aplicações clínicas da fenciclidina, porém com menos efeitos adversos. A partir disso, a cetamina se popularizou como um anestésico, sendo bastante utilizada devido a sua ação rápida, apesar ainda possuir efeitos dissociativos, porém menos significativos.¹⁴

As preparações com cetamina são amplamente utilizadas devido aos seus efeitos anestésicos/sedativos, analgésicos e, inclusive, pelos efeitos dissociativos (**TABELA 2**).

Tabela 2. Usos mais frequentes da cetamina de acordo com os seus efeitos

EFEITOS DA CETAMINA	USOS FREQUENTES
ANESTESIA/SEDAÇÃO	Anestesia pediátrica; sedação consciente em endoscopias, cateterismos e radiologia; ventilação em estado asmático (broncodilatação); anestesia generalizada em medicina veterinária.
ANALGESIA	Analgesia pré-operatória (diminui a necessidade de morfina após a cirurgia); adjuvante à analgesia opioide sistêmica; tratamento de dor crônica.
DISSOCIAÇÃO	Droga de abuso/recreativa.

Para ser reconhecida no tratamento de TRD, a cetamina ainda está em fase de testes clínicos em humanos. As principais vias possíveis de administração são endovenosa, intranasal, intramuscular e subcutânea. A cetamina racêmica consiste na mistura dos enantiômeros escetamina (S (+) – cetamina) e arcetamina (R (-) – cetamina), ambos também sendo biologicamente ativos e com efeitos semelhantes.¹⁵ Segundo Zhang *et al.* (2014),¹⁶ a arcetamina demonstrou ser mais eficaz como antidepressivo de ação rápida do que a escetamina, mas apenas estudos em animais foram realizado até agora, carecendo de informações em ensaios clínicos com humanos.

A escetamina também age como um antagonista não competitivo do receptor NMDA, mas com afinidade 3 a 4 vezes maior, e tem efeitos semelhantes à ela. A escetamina é conhecida por ser aproximadamente duas vezes mais potentes que um anestésico como a cetamina racêmica, sendo eliminada do corpo mais rapidamente.¹⁷ A medicação mostra propriedades de ser um antidepressivo de ação rápida e está em desenvolvimento para uso como tal, principalmente no tratamento de depressão resistente, em fase de ensaio clínico em humanos.

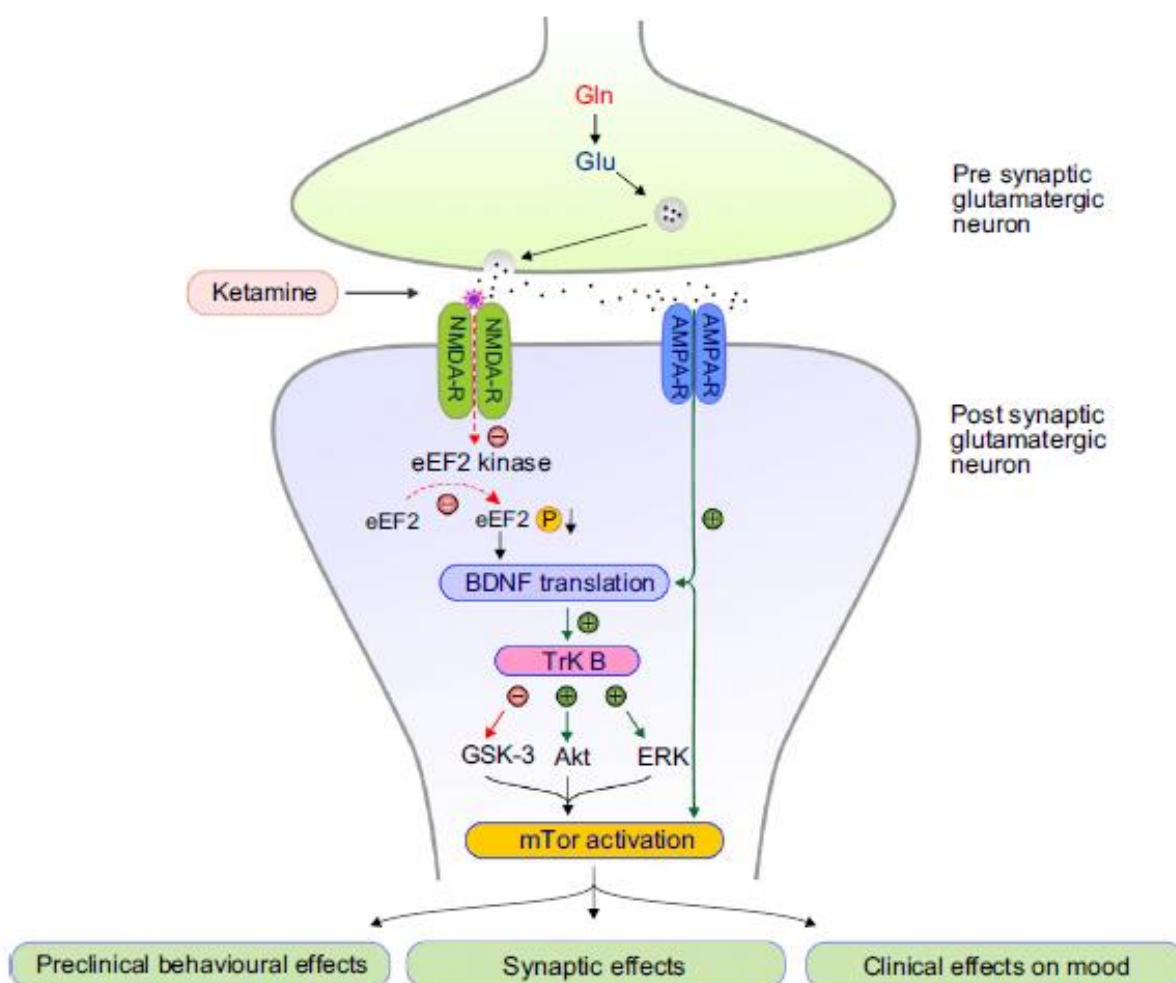
Quanto à sua farmacocinética, a cetamina possui uma alta disponibilidade se administrada por vias endovenosa ou intramuscular. Se for utilizada por via oral ou retal, necessita-se doses superiores devido a ocorrência do metabolismo de primeira passagem. A cetamina é considerada uma droga ideal para uma infusão do tipo contínua, devido a um alto volume de distribuição e um rápido *clearance*. Por ser bastante lipossolúvel, atinge concentrações 4 vezes superiores à do plasma nos tecidos amplamente irrigados, como os rins, o fígado e o cérebro, do que nos menos irrigados.¹⁸

Para os pacientes que não se adaptam aos antidepressivos típicos e conseqüentemente desenvolvem uma TRD, a cetamina se estabelece como uma promissora alternativa terapêutica. Nos últimos anos, estudos vêm sendo realizados demonstrando que a administração IV de doses subanestésicas dela conseguem induzir efeitos antidepressivos de maneira rápida (até 4 horas) e prolongada (de 7 a 15 dias).¹⁹ A partir disso e baseado no mecanismo de ação da cetamina, novos fármacos antidepressivos estão sendo desenvolvidos, sendo as buscas priorizadas para aqueles que não produzam efeitos dissociativos ou psicomiméticos.²⁰

Em um estudo pioneiro, que avaliava os efeitos da cetamina em pacientes com depressão, Berman *et al.* (2000),²¹ observaram que a droga exerce efeitos antidepressivos e antissuicidas imediatos e duradouros após uma única dose. O efeito tendeu a iniciar-se dentro de 2 horas e manteve-se em média por até 72 horas. Vários outros estudos se desenvolveram a partir deste, buscando um maior embasamento para a aplicação da cetamina no tratamento desta doença.

Uma das principais hipóteses que poderiam elucidar a fisiopatologia da depressão envolve o sistema glutamatérgico, sendo o glutamato um importante neurotransmissor estimulador do sistema nervoso dos mamíferos que atua normalmente sobre o receptor NMDA. A cetamina age sobre este receptor, presente em quase todas as células neuronais, que, quando ativado, resulta na abertura de um canal iônico para os cátions, permitindo a despolarização da membrana celular.²² Para ele ser ativado, necessita da ligação simultânea do glutamato e de uma molécula de glicina, além de uma despolarização anterior da membrana neuronal. A ação da cetamina se baseia no impedimento da ligação do glutamato ao NMDA²³ (**FIGURA 1**).

Figura 1. Mecanismo de ação da cetamina



Legenda: Ao ser liberado na fenda sináptica, o glutamato (Glu) naturalmente se liga ao receptor NMDA, levando à ativação do eEF2 quinase que fosforila o eEF2 e impede a tradução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). A cetamina, quando presente, age como um antagonista deste receptor, bloqueando-o e permitindo a tradução do BDNF. Este fator desencadeia vias de sinalização que ativam o *mammalian target of rapamycin* (mTOR), resultando em sinaptogênese e efeitos comportamentais positivos (antidepressivos). Estando o receptor NMDA bloqueado pela cetamina, o glutamato alternativamente pode se ligar ao receptor AMPA, que também está associado ao aumento da liberação de BDNF.

(Adaptado de Naughton *et al.*,²⁴ 2014)

V. METODOLOGIA

V.1 Tipo de estudo

A revisão seguiu o protocolo para Revisão Sistemática, *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols* (PRISMA-P).²⁵

V.2 Fontes de busca

- 1) Bancos de dados online: *MEDLINE/PubMed*; *LILACS*; *SciELO*; *EMBASE*.
- 2) Sugestão de artigos por especialistas da área.
- 3) Busca indireta de referências em outras revisões pertinentes ao tema.

V.3 Critério de busca

Ensaio clínico randomizado em seres humanos de idade adulta, vinculados ao uso da cetamina em portadores de depressão unipolar resistente ao tratamento (TRD). Devido a isso, houve a análise da eficácia e da segurança dessa terapêutica, objetivando determinar o impacto da utilização dessa substância sobre o avanço no prognóstico de pacientes com depressão resistente ao tratamento convencional.

V.4 Critérios de inclusão

Tabela 3. Critérios de elegibilidade e filtros utilizados nas bases de dados.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	FILTROS DE PESQUISA UTILIZADOS NAS BASES DE DADOS
Tipo dos estudos	Estudos de intervenção (ensaios clínicos) randomizados, avaliando o impacto da administração endovenosa isolada de cetamina/escetamina em pacientes com depressão resistente.
Tipo de transtorno depressivo	Transtorno depressivo unipolar resistente ao tratamento (TRD).
Espécies e faixa etária	Apenas seres humanos na faixa etária acima de 18 anos.
Amostra mínima de dados	Sem restrições.
Período de publicação	2006 a 2018.
Idiomas	Português, Inglês, Espanhol e Francês

V.5 Critérios de não-inclusão

1. Estudos que não envolvam seres humanos.
2. Estudos de revisão, relatos de caso e ensaios clínicos que não sejam randomizados.
3. Ensaio clínicos abertos (*open-label*).
4. Estudos que contradizem pelo menos 1 preceito da bioética.
5. Estudos com acessibilidade integral impossibilitada.
6. Estudos que avaliam a eficácia e segurança da cetamina na terapêutica de outros transtornos psiquiátricos que não a depressão unipolar resistente ao tratamento.
7. Estudos que avaliam a eficácia e segurança da cetamina por outras vias de administração que não a endovenosa.
8. Estudos que avaliam a eficácia e segurança da cetamina quando associada a outro medicamento no tratamento da depressão resistente unipolar.

V.6 Estratégia de busca e seleção

Inicialmente, se fez necessário um estudo prévio do tema, visando um maior conhecimento para a escolha das palavras chaves, e das posteriores combinações com conectores booleanos **OR** e **AND** (disponíveis em MeSH e DeCS), que foram utilizadas na coleta dos artigos, acessando as bases de dados mencionadas anteriormente (**TABELA 2**). A pesquisa também foi estendida por busca indireta nas referências de revisões pertinentes ao tema. A data de coleta foi-se até o dia 31/07/2018.

Tabela 4. Estratégia de busca com os descritores DeCS e MeSH

DeCS	MeSH
Transtorno depressivo	<i>Major depressive disorder</i>
<i>OR</i>	<i>OR</i>
Depressão maior	<i>Treatment-resistant depression</i>
<i>AND</i>	<i>AND</i>
Cetamina	<i>Ketamine</i>

Utilizamos os mesmos descritores em espanhol e francês para pesquisa nas bases internacionais: (*trastorno depressivo mayor*) *OR* (*depresión*) *AND* (*ketamina*); (*trouble dépressif majeur*) *OR* (*dépression*) *AND* (*kétamine*).

V.7 Método de seleção e triagem dos artigos

Os descritores supramencionados foram utilizados na pesquisa dos artigos, filtrados nas fontes de busca pelos critérios expostos anteriormente na **TABELA 1** e, a partir dos resultados da busca, foram escolhidos pelos títulos e resumos (*abstracts*) como pré-seleção, de modo a avaliar se a temática abordada no trabalho coincide com o objetivo da presente revisão. Estudos adicionais identificados por outras fontes de busca também foram considerados na seleção. Excluímos inicialmente os ensaios cujos títulos não correspondam ao objeto deste estudo. Em seguida, o artigo pré-escolhido foi selecionado a partir da leitura do seu resumo, se este também corresponder ao critério de busca. Na presença de incerteza quanto à relevância e adequação do estudo aos critérios de inclusão, foi conduzida uma leitura integral do texto.

Posteriormente a esta seleção, os artigos foram lidos para avaliação completa e verificação de não-inclusão, ou seja, houve uma posterior leitura completa dos artigos escolhidos, visando um maior domínio do conteúdo e verificando se o estudo se enquadra em algum dos critérios de exclusão supramencionados. Ao se verificar a não observância a algum desses critérios, o estudo foi automaticamente excluído da revisão (**APÊNDICE 1**).

V.8 Avaliação da qualidade e risco de viés

A qualidade e o risco de viés dos estudos selecionados foram avaliados através dos critérios estabelecidos pelo *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*,²⁶ adaptado a fim de atender aos objetivos dessa revisão. Participaram de forma independente dois pesquisadores (LMGC e BAF), tendo as discrepâncias resolvidas por um terceiro avaliador (IDB). Avaliamos o risco de viés de acordo com os seguintes domínios:

1. Geração de sequência aleatória (viés de seleção);
2. Ocultação de alocação (viés de seleção);
3. Cegamento dos participantes e profissionais (viés de performance);
4. Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção).

O risco de viés dos estudos poderia então ser qualificado como baixo, incerto ou alto. Estabeleceu-se, neste trabalho, que os estudos que fossem caracterizados como de baixo risco de viés, seriam incluídos na presente revisão sistemática para análise e descrição dos resultados em eficácia e segurança do uso da cetamina na TRD. O julgamento para cada critério atribuído aos estudos selecionados também foi apresentado (**APÊNDICE 2**).

V.8 Extração dos dados

Os dados extraídos para análise foram divididos em quatro categorias: dados sobre o estudo, dados sobre os sujeitos com TRD, dados sobre a cetamina administrada e o grupo controle e os resultados significativos do estudo (eficácia e segurança). As informações foram extraídas por seleção de dois avaliadores (pesquisador 1: LMGC; pesquisador 2: BAF), sendo um destes a autora da revisão.

Na análise dos efeitos do uso da cetamina, consideramos a eficácia através dos resultados na pontuação das escalas de sintomas depressivos referidas em cada estudo, antes e depois de infusões múltiplas ou única (desfecho primário). A segurança foi definida como a obtenção de taxas de incidência ou prevalência de sintomas que poderiam estar associados a infusão do medicamento, como também a aferição da sua gravidade.

V.9 Análise dos dados, resultados e discussão

Após a conclusão da seleção dos artigos que foram utilizados para a construção desta revisão sistemática, foi realizada leitura de sondagem desses artigos. Após esta etapa, foi feita a análise dos resultados obtidos, sendo discutido de acordo com a temática proposta. No exame pormenorizado dos artigos selecionados para leitura interpretativa, pretendeu-se elaborar análise das informações obtidas, com construção de quadro síntese e seguinte descrição dos estudos, a fim de permitir uma discussão no escopo da temática, aqui proposta, em busca da concretização dos objetivos estabelecidos.

V.10 Considerações éticas, bioéticas e deontológicas

Para este tipo de estudo não houve necessidade de análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa, segundo regras estabelecidas pela Resolução CNS-MS nº 466 de 2012.²⁷ Entretanto, ao procurar amparar-se fundamentalmente na revisão sistemática de literatura sobre o tema estudado, objetiva considerar as normativas preconizadas na Resolução CFM nº 1.931, de 17 de setembro de 2009,²⁸ compreendendo-se como imprescindíveis as supracitadas normas de considerações éticas, bioéticas e deontológicas que norteiam a busca pela veracidade, clareza, imparcialidade e desenvolvimento científico, considerando-as como boas condutas na construção de novos conhecimentos.

VI. RESULTADOS

VI.1 Processo de seleção

❖ Houve a aplicação de conectivos booleanos *OR* e *AND* aos descritores MeSH, tendo estes os respectivos significados:

- Ketamine: “*A cyclohexanone derivative used for induction of anesthesia. Its mechanism of action is not well understood, but ketamine can block NMDA receptors (RECEPTORS, N-METHYL-D-ASPARTATE) and may interact with sigma receptors.*” (US National Library of Medicine National Institutes of Health)
- Major Depressive Disorder: “*Marked depression appearing in the involution period and characterized by hallucinations, delusions, paranoia, and agitation.*” (US National Library of Medicine National Institutes of Health)
- Treatment-Resistant Depression: “*Failure to respond to two or more trials of antidepressant monotherapy or failure to respond to four or more trials of different antidepressant therapies.*” (Campbell’s Psychiatric Dictionary, 9th ed.)

Também houve a aplicação dos descritores DeCS: “cetamina”, “transtorno depressivo” e “depressão”.

❖ Na busca, que foi realizada até a data de 31/07/18, com a participação de **dois revisores** (LMGC e BAF), aplicou-se os preestabelecidos descritores, operadores booleanos e filtros de pesquisa nas bases de dados, com os seguintes resultados:

1) Na base de dados MEDLINE/*PubMed*, a pesquisa resultou em 341 artigos após a aplicação dos descritores MeSH, dos conectivos booleanos *OR* e *AND* e dos seguintes filtros: idade (acima de 19 anos), tipos de estudo (ensaios clínicos randomizados), língua (inglês, português, espanhol e francês), espécie (humanos) e data de publicação (de 2006 a 2018). Os artigos duplicados entre as etapas #5, #7 e #9 foram desconsiderados (**TABELA 5**).

Tabela 5. Resultado da pesquisa da literatura a partir da base de dados MEDLINE/PubMed, após utilização de descritores MeSH, conectivos booleanos e filtros

ETAPAS DA PESQUISA		SINTAXE	NÚMERO DE ARTIGOS
Busca por artigos que se referem ao descritor <i>ketamine</i>	#1	<i>(Ketamine)</i>	17.931
Busca por artigos que se referem ao descritor <i>major depressive disorder</i>	#2	<i>(Major Depressive Disorder)</i>	120.828
Busca por artigos que se referem ao descritor <i>treatment-resistant depression</i>	#3	<i>(Treatment-Resistant Depression)</i>	4.647
Combinação das etapas #1, #2 e #3	#4	<i>(Ketamine) AND (Major Depressive Disorder) OR (Treatment-Resistant Depression)</i>	5.004
Aplicação dos filtros à etapa #4	#5	<i>#4 (filters)</i>	341
Combinação das etapas #1 e #2	#6	<i>(Ketamine) AND (Major Depressive Disorder)</i>	621
Aplicação de filtros à #6	#7	<i>#6 (filters)</i>	65
Combinação das perguntas #1 e #3	#8	<i>(Ketamine) AND (Treatment-Resistant Depression)</i>	392
Aplicação de filtros à #8	#9	<i>#8 (filters)</i>	44

A continuação desta filtragem consistiu na exclusão inicial de 321 artigos por falta de correlação do título com a temática. Posteriormente, os 20 artigos restantes foram submetidos à leitura do resumo (*abstract*). Destes, 10 artigos foram excluídos e 10 foram selecionados para posterior leitura integral.

2) Na base de dados **LILACS**, a pesquisa resultou em 0 artigo a partir do uso dos descritores DeCS, dos conectivos booleanos, e dos seguintes filtros: idade (adultos), tipos de estudo (ensaio clínico controlado), língua (inglês, português e espanhol), espécie (humano) e data de publicação (de 2006 a 2015) (**TABELA 6**).

Tabela 6. Resultado da pesquisa da literatura a partir da base de dados LILACS, após utilização de descritores DeCS, conectivos booleanos e filtros

ETAPAS DA PESQUISA		SINTAXE	NÚMERO DE ARTIGOS
Busca por artigos que se referem ao descritor cetamina	#1	<i>(Cetamina)</i>	326
Busca por artigos que se referem ao descritor transtorno depressivo	#2	<i>(Transtorno Depressivo)</i>	1.259
Busca por artigos que se referem ao descritor depressão	#3	<i>(Depressão maior)</i>	9.415
Combinação das etapas #1, #2 e #3	#4	<i>(Cetamina) AND (Transtorno Depressivo) OR (Depressão maior)</i>	5
Aplicação dos filtros à etapa #4	#5	<i>#4 (filtros)</i>	0
Combinação das etapas #1 e #2	#6	<i>(Cetamina) AND (Transtorno Depressivo)</i>	0
Combinação das etapas #1 e #3	#7	<i>(Cetamina) AND (Depressão maior)</i>	0

3) Na base de dados **SciELO**, a pesquisa resultou em 01 artigo a partir do uso dos descritores DeCS, dos conectivos booleanos, e dos seguintes filtros: Língua (inglês, português e espanhol) e data de publicação (2017) (**TABELA 7**).

Tabela 7. Resultado da pesquisa da literatura a partir da base de dados SciELO, após utilização de descritores DeCS, conectivos booleanos e filtros

ETAPAS DA PESQUISA		SINTAXE	NÚMERO DE ARTIGOS
Busca por artigos que se referem ao descritor cetamina	#1	<i>(Cetamina)</i>	130
Busca por artigos que se referem ao descritor transtorno depressivo	#2	<i>(Transtorno Depressivo)</i>	160
Busca por artigos que se referem ao descritor depressão	#3	<i>(Depressão maior)</i>	3.301
Combinação das etapas #1, #2 e #3	#4	<i>(Cetamina) AND (Transtorno Depressivo) OR (Depressão maior)</i>	1
Aplicação dos filtros à etapa #4	#5	<i>#4 (filtros)</i>	0
Combinação das etapas #1 e #2	#6	<i>(Cetamina) AND (Transtorno Depressivo)</i>	0
Combinação das etapas #1 e #3	#7	<i>(Cetamina) AND (Depressão maior)</i>	2
Aplicação dos filtros à etapa #7	#8	<i>#7 (filtros)</i>	1

O artigo resultante da busca foi excluído pela leitura do título, devido à falta de correlação com a temática.

4) Na base de dados **EMBASE**, a pesquisa resultou em 539 artigos a partir do uso dos descritores MeSH, dos conectivos booleanos, e do seguinte filtro: ano de publicação (de 2006 a 2018). Os artigos duplicados entre as etapas #5, #7 e #9 foram desconsiderados (**TABELA 8**).

Tabela 8. Resultado da pesquisa da literatura a partir da base de dados EMBASE, após utilização de descritores MeSH, conectivos booleanos e filtros

ETAPAS DA PESQUISA		SINTAXE	NÚMERO DE ARTIGOS
Busca por artigos que se referem ao descritor <i>ketamine</i>	#1	<i>(Ketamine)</i>	1.440
Busca por artigos que se referem ao descritor <i>depressive disorder</i>	#2	<i>(Major Depressive Disorder)</i>	6.442
Busca por artigos que se referem ao descritor <i>treatment-resistant depression</i>	#3	<i>(Treatment-Resistant Depression)</i>	496
Combinação das etapas #1, #2 e #3	#4	<i>(Ketamine) AND (Major Depressive Disorder) OR (Treatment-Resistant Depression)</i>	568
Aplicação do filtro à etapa #4	#5	<i>#4 (filter)</i>	539
Combinação das etapas #1 e #2	#6	<i>(Ketamine) AND (Major Depressive Disorder)</i>	115
Aplicação do filtro à #6	#7	<i>#6 (filter)</i>	113
Combinação das perguntas #1 e #3	#8	<i>(Ketamine) AND (Treatment-Resistant Depression)</i>	91
Aplicação do filtro à #8	#9	<i>#8 (filter)</i>	91

Foram detectados 115 artigos duplicados entre a EMBASE e a Pubmed, sendo estes desconsiderados, e configurando um total posterior de 424 estudos para análise do título. A seleção consistiu na exclusão de 413 artigos pelo título, tendo sido os 11 artigos restantes submetidos à leitura do resumo (*abstract*). Destes, 10 foram excluídos após esta etapa por falta de correlação com a temática e 01 foi submetido a leitura integral.

❖ Especialistas da área sugeriram o estudo de revisões relevantes à temática a fim de contribuir para a elaboração deste projeto. Os ensaios clínicos randomizados pertinentes ao tema, portanto, foram pesquisados a partir de busca indireta nas referências de 4 revisões, também realizada com a participação de dois pesquisadores. As revisões que foram utilizadas para a pesquisa desses artigos foram agrupadas, com o resultado desta busca (número de artigos que foram selecionados a partir da leitura do título nas referências) (TABELA 9).

Tabela 9. Resultado da pesquisa da literatura nas referências de revisões, a partir da leitura do título

TÍTULOS DAS REVISÕES	AUTORES	NÚMERO DE ARTIGOS
<i>Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis</i> ²⁹	Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lançon C, Brittner M, et al.	03
<i>A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders</i> ³⁰	Sanacora G., Frye M.A., McDonald W., Mathew S.J., Turner M.S., Schatzberg A.F., Summergrad P., Nemeroff C.B.	01
<i>Side effects associated with ketamine use in depression: a systematic review</i> ⁶	Short B., Fong J., Galvez V., Shelker W., Loo C.K.	04
<i>The role of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review</i> ³¹	Serafini G, Howland RH, Rovedi F, Girardi P, Amore M.	03

Inicialmente, foram desconsiderados artigos já encontrados e selecionados após a pesquisa nas bases de dados eletrônicas. No total, foram encontrados 11 artigos selecionados pela leitura de título. Destes, 09 artigos foram excluídos a partir da leitura do resumo por não atenderem aos critérios de elegibilidade e 02 artigos foram submetidos após leitura integral.

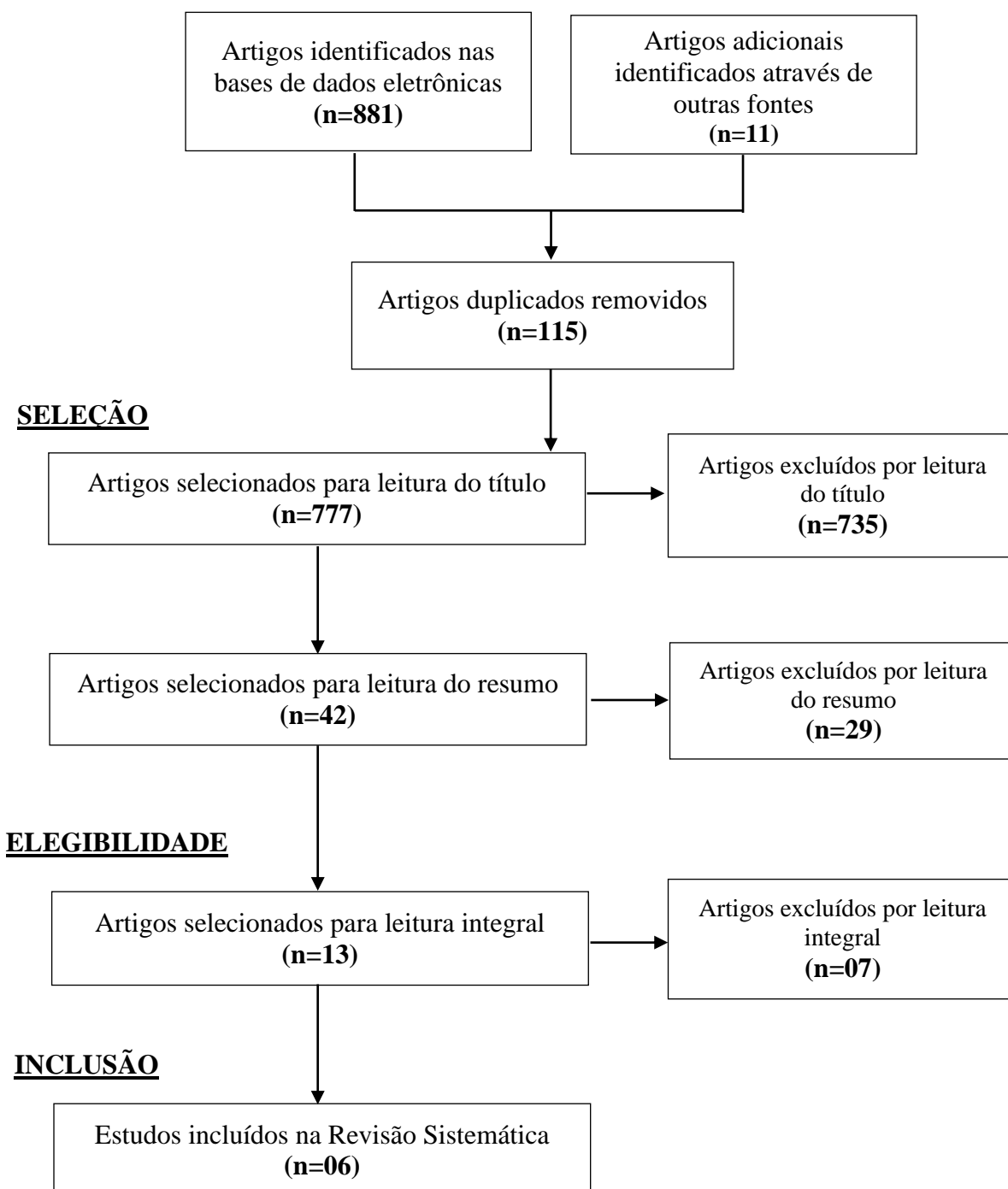
❖ Completada a fase acima descrita, caracterizada pela seleção dos artigos através da análise do título e do resumo, os artigos restantes, em número de 13, foram lidos na íntegra a fim de decidir, por fim, a sua inclusão ou exclusão nesta revisão sistemática, e o desfecho foi o seguinte: 07 artigos foram excluídos e 06 foram considerados para o estudo desta revisão. Dois artigos foram submetidos a análise por um terceiro revisor, sendo decidido pela

exclusão. As demais análises para inclusão destes artigos foram semelhantes entre os dois revisores principais.

Os artigos excluídos nessa fase estão agrupados por motivo de exclusão e devidamente referenciados no **APÊNDICE 1**. Todo o processo de seleção pode ser resumido através das informações contidas no fluxograma da **FIGURA 2**.

Figura 2. Processo de seleção de artigos para a revisão sistemática

IDENTIFICAÇÃO



VI.2 Risco de viés

Na **TABELA 10**, consta a sumarização da metodologia dos estudos selecionados utilizando-se a ferramenta Cochrane para o risco de viés.

Tabela 10. Risco de viés para cada estudo de acordo com a ferramenta Cochrane

PRIMEIRO AUTOR (ANO)	GSA	OA	CPP	CAR	RISCO
<i>Singh (2016)</i> ³²	S	S	S	S	Baixo
<i>Singh (2015)</i> ³³	S	S	S	S	Baixo
<i>Murrough (2015)</i> ³⁴	S	S	S	S	Baixo
<i>Price (2014)</i> ³⁵	S	S	S	S	Incerto
<i>Murrough (2013^a)</i> ³⁶	S	S	S	S	Baixo
<i>Zarate (2006)</i> ³⁷	S	I	S	S	Baixo

*Legenda → GSA: Geração de Sequência Aleatória; OA: Ocultação de Alocação; CPP: Cegamento de Participantes e Profissionais; CAD: Cegamento de Avaliadores de Desfecho; S: sim; N: não; I: incerto.

No **APÊNDICE 2**, constam as justificativas de cada critério de risco estabelecido para os artigos selecionados nesta revisão sistemática.

VI.3 Sistematizações dos artigos selecionados

No **QUADRO 1**, estão listadas e sistematizadas as informações pertinentes de cada artigo selecionado para o presente estudo. Já os resultados referentes à eficácia e segurança estão sistematizados nos **QUADROS 2 e 3**, respectivamente.

Quadro 1. Listagem dos artigos selecionados para a revisão e sistematização das informações					
PRIMEIRO AUTOR (ANO)	PAÍS	AMOSTRA (n)	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	DOSE E APRESENTAÇÃO DA CETAMINA ADMINISTRADA	GRUPO CONTROLE
<i>Singh (2016)</i> ³²	EUA	68	<p><i>Idade:</i> 18 a 64 anos → cetamina (2x/semana) M=45,7 (DP=9,6); cetamina (3x/semana) M=43,3 (DP=12).</p> <p><i>Gênero:</i> cetamina 2x/semana 66,7% (F); cetamina 3x/semana 70,6% (F).</p> <p><i>Diagnóstico:</i> TRD maior (DSM-IV), sem características psicóticas.</p> <p><i>Pontuação base (escala):</i> MADRS (2x/semana) → cetamina 33,3 (DP=4,9); placebo 35,6 (DP=3,8); MADRS (3x/semana) → cetamina 35,4 (DP=5,3); controle 36,8 (DP=5,8).</p>	Cloridrato de cetamina. 0,5 mg / kg duas ou três vezes por semana por via endovenosa durante 40 minutos	Cloreto de sódio 0,9% duas ou três vezes por semana por via intravenosa durante 40 minutos
<i>Singh (2015)</i> ³³	EUA	30	<p><i>Idade:</i> 18 a 64 anos → escetamina (0,20 mg/kg) M=44,7 (DP=13,38); escetamina (0,40 mg/kg) M=41,8 (DP=11,63); placebo M=42,7 (DP=10,89).</p> <p><i>Gênero:</i> escetamina (0,20 mg/kg) 56% (F); escetamina (0,40 mg/kg) 64% (F); placebo 60% (F).</p> <p><i>Diagnóstico:</i> TRD maior (DSM-IV), sem características psicóticas.</p> <p><i>Pontuação base (escala):</i> MADRS → escetamina (0,20 mg/kg) 33,1 (DP=3,55); escetamina (0,40 mg/kg) 33,7 (DP=5,82); placebo 33,9 (DP=4,15).</p>	Escetamina. 0,2 ou 0,4 mg / kg, duas vezes por semana, por via endovenosa durante 40 minutos	Cloreto de sódio 0,9% duas vezes por semana por via endovenosa durante 40 minutos

CONTINUA →

[CONTINUAÇÃO]

Quadro 1. Listagem dos artigos selecionados para a revisão e sistematização das informações					
PRIMEIRO AUTOR (ANO)	PAÍS	AMOSTRA (n)	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	DOSE E APRESENTAÇÃO DA CETAMINA ADMINISTRADA	GRUPO CONTROLE
<i>Murrough (2015)</i> ³⁴	EUA	62	<i>Idade:</i> 21 a 80 anos → cetamina M=47,1 (DP=12,6); midazolam M=43,8 (DP=11,0). <i>Gênero:</i> cetamina 57% (F); midazolam 50% (F). <i>Diagnóstico:</i> TRD maior (DSM-IV), com resposta inadequada a pelo menos 3 antidepressivos (ATHF). <i>Pontuação base (escala):</i> cetamina: MADRS=32,5 (DP=6,0); midazolam: MADRS=31,0 (DP=5,1).	Cloridrato de cetamina. 0,5 mg / kg, infusão única, via endovenosa durante 40 minutos	Midazolam 0,045 mg / kg, infusão única, via endovenosa durante 40 minutos
<i>Murrough (2013^a)</i> ³⁵	EUA	73	<i>Idade:</i> 21 a 80 anos → cetamina M=46,9 (DP=12,8); midazolam M= 42,7 (DP=11,6). <i>Gênero:</i> cetamina 55% (F); midazolam 44% (F). <i>Diagnóstico:</i> TRD maior (DSM-IV), com resposta inadequada a pelo menos 3 antidepressivos (ATHF). <i>Pontuação base (escala):</i> cetamina: MADRS=32,6 (DP=6,1); midazolam: MADRS=31,1 (DP=5,6).	Cloridrato de cetamina. 0,5 mg / kg, infusão única, via endovenosa durante 40 minutos	Midazolam 0,045 mg / kg, infusão única, via endovenosa durante 40 minutos
<i>Price (2014)</i> ³⁶	EUA	57	<i>Idade:</i> 21 a 80 anos → cetamina M=48,6 (DP=11,4); midazolam M=43,8 (DP=10,9). <i>Gênero:</i> cetamina 56% (F); midazolam 48% (F). <i>Diagnóstico:</i> TRD maior (DSM-IV), tendo ou não características de tendência suicida (não grave) e resposta inadequada a pelo menos 3 antidepressivos (ATHF). <i>Pontuação base (escala):</i> cetamina: MADRS=33,3 (DP=5,6) e BSS=6,1 (DP=6,8); midazolam: MADRS=31,1 (DP=5,6) e BSS=6,2 (DP=6,7).	Cloridrato de cetamina. 0,5 mg / kg, infusão única, via endovenosa durante 40 minutos	Midazolam 0,045 mg / kg, infusão única, via endovenosa durante 40 minutos

CONTINUA →

[CONTINUAÇÃO]

Quadro 1. Listagem dos artigos selecionados para a revisão e sistematização das informações					
PRIMEIRO AUTOR (ANO)	PAÍS	AMOSTRA (n)	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	DOSE E APRESENTAÇÃO DA CETAMINA ADMINISTRADA	GRUPO CONTROLE
<i>Zarate (2006)</i> ³⁷	EUA	18	<i>Idade:</i> 18 a 65 anos → M=46,7 (DP=11,2). <i>Gênero:</i> 66,7% (F). <i>Diagnóstico:</i> TRD maior (DSM-IV) com resposta inadequada a pelo menos 2 antidepressivos (ATHF). <i>Pontuação base (escala):</i> cetamina: HDRS=24,89; placebo: HDRS=24,44.	Cloridrato de cetamina. 0,5 mg / kg, infusão única, via endovenosa durante 40 minutos.	Cloreto de sódio 0,9%, infusão única, via endovenosa durante 40 minutos

*Legenda → M: média; DP: desvio-padrão; F: feminino; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; ATHF: Antidepressant Treatment History Form; BSS: Beck Scale for Suicide Ideation; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale.

Quadro 2. Listagem dos artigos selecionados para a revisão e sistematização dos resultados quanto à eficácia

PRIMEIRO AUTOR (ANO)	ESCALAS UTILIZADAS	AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA
<i>Singh (2016)</i> ³²	MADRS; ICG-I; CGI-I; PGI-S; PGI-C.	<p>Resposta clínica mantida até o dia 15: cetamina > placebo.</p> <p><u>MADRS (15 dias)</u>: redução – cetamina > placebo (2x/semana → cetamina: 218,4 [SD = 12,0], placebo: 25,7 [DP = 10,2], p<0,001; 3x/semana → cetamina: 217,7 [DP = 7,3], placebo: 23,1 [DP = 5,7], p <0,001).</p> <p><u>MADRS (29 dias)</u>: redução – cetamina > placebo (2x/semana → cetamina: 221,2 [SD = 12,9], placebo: 24,0 [SD = 9,1]; 3x/semana → cetamina: 221,1 [DP = 11,2], placebo: 23,6 [DP = 6,6]).</p> <p><u>CGI-S e PGI-S</u>: diminuiram significativamente (p<0,05) nos grupos cetamina comparados com os grupos placebo.</p> <p><u>CGI-I e PGI-C</u>: melhora (p≤0,01) na cetamina comparado ao placebo.</p>
<i>Singh (2015)</i> ³³	MADRS	<p>Respondedores: escetamina 20 mg/kg (67%) e 40 mg/kg (64%); ausência de resposta no grupo placebo.</p> <p><u>MADRS (médio)</u>: efeitos antidepressivos rápidos (dentro de 2 horas) e robustos → escetamina > placebo.</p> <p><u>MADRS (24h)</u>: redução – escetamina (20 e 40 mg) > placebo (nível de significância = 0,10, p = 0,001).</p> <p><u>MADRS (35 dias)</u>: eficácia robusta e persistente → escetamina > placebo.</p>

CONTINUA→

[CONTINUAÇÃO]

Quadro 2. Listagem dos artigos selecionados para a revisão e sistematização dos resultados quanto à eficácia		
PRIMEIRO AUTOR (ANO)	ESCALAS UTILIZADAS	AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA
<i>Murrough (2015)</i> ³⁴	-	NÃO HOUVE AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA CETAMINA NESTE ESTUDO.
<i>Price (2014)</i> ³⁵	BSS; SI composite (soma dos z-scores de BSS, MADRS-SI e QIDS-SI), IAT-Death, IAT-Escape	<p>Cetamina (53%) > midazolam (24%): pontuação zero nas escalas BSS, MADRS-SI e QIDS-SI em 24h ($\chi^2 = 4,6$; $p = 0,03$). Cetamina (86,1%) > midazolam (61,9%): pontuação < 4 na BSS em 24h ($\chi^2 = 4,4$; $p = 0,04$).</p> <p><u>SI (24h)</u>: resultado bastante expressivo – cetamina < midazolam ($F_{1, 54} = 8,8$; $p = 0,01$; cohen entre os grupos $d = 0,82$).</p> <p><u>IAT-Death (24h)</u>: sem efeito significativo em ambos os grupos ($P > 0,5$). Provável ausência de associação da escala com tendências suicidas.</p> <p><u>IAT-Escape (24h)</u>: associação diminuída no grupo cetamina ($t_{34} = 2,5$, $P = 0,02$, $d = 0,58$).</p> <p>Efeito diferencial cetamina > midazolam: sujeitos com escores iniciais/basais de SI maiores.</p>
<i>Murrough (2013^a)</i> ³⁶	MADRS; Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report; CGI	<p><u>MADRS (médio)</u>: cetamina < midazolam em 7,95 pontos (intervalo de confiança [IC] 95%, 3,20 a 12,71), cohen de 0,81.</p> <p><u>MADRS (24h)</u>: cetamina < midazolam.</p> <p><u>Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report (médio)</u>: cetamina < midazolam em 3,40 pontos (IC 95%, 0,78 a 6,01; $p \leq 0,02$), cohen de 0,63.</p> <p><u>CGI</u>: melhora no grupo cetamina comparada ao grupo midazolam (odds ratio, 2,31; 95% CI, 1,25 a 4,66; $p \leq 0,004$). Classificação “sem gravidade”: altas chances (odds ratio, 4,08; IC 95%, 1,76 a 13,51, $p \leq 0,001$).</p> <p>Taxa de resposta (24h): cetamina (64%) e midazolam (28%) (odds ratio 2,18; IC 95% → 1,21 a 4,14; $p \leq 0,006$).</p> <p>Durabilidade de efeito (7 dias): cetamina – menores MADRS (média, 16,93; 95% CI, 14,03 a 19,82).</p> <p>Midazolam – maiores MADRS (média 23,19; IC95% 19,03 a 27,34 ($t = 2,44$, $df = 202$, $p \leq 0,02$).</p>

CONTINUA →

[CONTINUAÇÃO]

Quadro 2. Listagem dos artigos selecionados para a revisão e sistematização dos resultados quanto à eficácia		
PRIMEIRO AUTOR (ANO)	ESCALAS UTILIZADAS	AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA
<i>Zarate (2006)</i> ³⁷	HDRS	<p><u>HDRS (110 min)</u>: significativa melhora observada em todos os participantes após a infusão da cetamina comparada com o placebo (HDRS < 20 – sem resistência ao tratamento).</p> <p><u>HDRS (24h)</u>: redução → cetamina > placebo. Tamanho do efeito – grande (d= 1,46 [IC 95%, 0,91-2,01]).</p> <p><u>HDRS (7 dias)</u>: redução → cetamina > placebo. Tamanho do efeito – moderado a grande (d= 0,68 [IC 95%, 0,13-1,23]).</p> <p><u>HDRS (110 min x 7 dias)</u>: interação entre droga e tempo (F8,203 = 4,15; P <0,001) → cetamina melhor que placebo aos 110 minutos do que aos 7 dias.</p> <p>Após 24h da infusão: taxa de resposta de 71% e taxa de remissão de 29%.</p> <p>Após 7 dias da infusão: taxa de resposta de 35%.</p>

*Legenda → IDS-C30: Inventory of Depressive Symptomatology – Clinic Rated; CGI-I: Clinical Global Impressions Improvement scale; CGI-S: Clinical Global Impressions Severity scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PGI-C: Patient Global Impression Change scale; PGI-S: Patient Global Impression Severity scale; MCCB: MATRICS Consensus Cognitive Battery; BSS: Beck Scale for Suicide Ideation; SI composite: Composite Explicit Suicidality Index ; IAT: Implicit Association Test; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale.

Quadro 3. Listagem dos artigos selecionados para a revisão e sistematização dos resultados quanto à segurança	
PRIMEIRO AUTOR (ANO)	EFEITOS ADVERSOS
<i>Singh (2016)</i> ³²	<p>Cetamina 2x/semana (83,3%); placebo 2x/semana (56,3%); cetamina 3x/semana (76,5%); placebo 3x/semana (50,0%).</p> <p><u>Efeitos comuns</u> → placebo x cetamina 2x/semana: cefaleia (31,3% e 22,2%), ansiedade (0 e 27,8%), dissociação (0 e 27,8%), náusea (6,3% e 16,7%), tontura (6,3% e 22,2%); placebo x cetamina 3x/semana: cefaleia (6,3% e 41,2%), ansiedade (0 e 5,9%), dissociação (0 e 5,9%), náusea (12,5% e 23,5%), tontura (0 e 11,8%).</p> <p><u>Efeitos graves</u> → placebo x cetamina 2x/semana: ansiedade extrema (0 e 5,6%), tendência suicida (0 e 5,6%); placebo x cetamina 3x/semana: ambos os grupos não apresentaram efeitos graves.</p> <p>20% dos 4 grupos tiveram efeitos comuns; 11,1% cetamina 2x/semana tiveram efeitos graves; nenhum paciente dos outros 3 grupos teve efeitos graves.</p>
<i>Singh (2015)</i> ³³	<p>Escetamina 0,2 mg/kg (50%); escetamina 0,3 mg/kg (70%); placebo (50%).</p> <p><u>Efeitos comuns</u> → placebo: náusea (20%), cefaleia (20%) e infecção dentária (10%); escetamina 0,2 mg/kg: náuseas (25%) e cefaleia (17%); escetamina 40 mg/kg: cefaleia (23%), dissociação (17%) e náusea (10%).</p> <p><u>Efeitos graves</u> → descontinuação: 3 pacientes com sintomas dissociativos exacerbados (escetamina 0,4 mg/kg).</p> <p>Ausência de comportamento suicida e melhora do funcionamento cognitivo e físico.</p>

CONTINUA →

[CONTINUAÇÃO]

Quadro 3. Listagem dos artigos selecionados para a revisão e sistematização dos resultados quanto à segurança	
PRIMEIRO AUTOR (ANO)	EFEITOS ADVERSOS
<i>Murrough (2015)</i> ³⁴	<p><u>Após 7 dias</u>: cetamina = midazolam – Velocidade de processamento (VP) → $F(1,59) = 6,58$, $p = 0,013$; Aprendizagem verbal → $F(1,59) = 6,80$, $p = 0,012$; Aprendizagem visual → $F(1,48) = 6,48$, $p = 0,014$). Não houve alterações da memória e raciocínio operacionais.</p> <p><u>Após 7 dias (MADRS)</u>: variável associada à resposta: VP (Exp (beta) = 0,823, Wald=7,76, $p=0,005$). Baixa VP → melhor resposta antidepressiva à cetamina ($F(1, 37) = 5,3$, $p=0,027$; beta = $0,43 \pm 0,19$, $t = 2,3$, $p = 0,027$). Respondedores à cetamina → VP baixa no início do estudo (T-score = $43,37 \pm 8,78$) comparado aos não respondedores (T-score = $49,24 \pm 10,1$; $F(1,45) = 4,36$, $p = 0,043$). Sem associação entre as linhas de base VP/severidade da depressão ($r = -0,167$, $p = 0,164$).</p>
<i>Price (2014)</i> ³⁵	NÃO HOUVE AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA CETAMINA NESTE ESTUDO.
<i>Murrough (2013^a)</i> ³⁶	<p>17% grupo cetamina: sintomas dissociativos significativos logo após a infusão (melhora em 2h). Efeito psicótico grave ou sequelas não foram observados.</p> <p><u>Efeitos comuns (sintomas novos ou piora)</u> → cetamina 4h e 1-7 dias após a infusão: tontura (45% e 13%), visão turva (43% e 11%), cefaleia (32% e 32%), náusea ou vômito (34% e 15%), boca seca (26% e 9%), falta de coordenação (26% e 4%), falta de concentração (26% e 26%) e inquietação (21% e 41%); midazolam 4h e 1-7 dias após a infusão: mal-estar geral (28% e 28%), tontura (20% e 4%), cefaleia (20% e 28%), inquietação (20% e 28%), náusea ou vômito (12% e 8%), boca seca (16% e 12%), diminuição de energia (12% e 16%) e falta de coordenação (12% e 4%).</p> <p><u>Efeitos hemodinâmicos</u> → dia da infusão: mudanças transitórias leves na pressão arterial. Descontinuação: paciente 1 – pressão arterial com pico (187/91mmHg); paciente 2 – hipotensão e bradicardia transitórias pronunciadas.</p>

CONTINUA →

[CONTINUAÇÃO]

Quadro 3. Listagem dos artigos selecionados para a revisão e sistematização dos resultados quanto à segurança

PRIMEIRO AUTOR (ANO)	EFEITOS ADVERSOS
<i>Zarate (2006)</i> ³⁷	<p>A maioria dos efeitos cedeu em 80 min após a infusão da cetamina. As situações que envolveram efeitos dissociativos (euforia ou despersonalização) não persistiram além dos 110 min após a infusão da cetamina.</p> <p><u>Efeitos mais prevalentes no grupo cetamina</u> → perturbações perceptivas, confusão, elevações da pressão sanguínea, euforia, tontura, aumento do libido.</p> <p><u>Efeitos mais prevalentes no grupo placebo</u> → desconforto gastrointestinal, aumento da sede, cefaleia, gosto metálico e constipação.</p> <p>Nenhum evento adverso grave ocorreu durante o estudo.</p>

*Legenda → MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.

VI.3 Descrição dos estudos

ESTUDO 1:

Singh et al.,³² 2016

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico que teve como objetivo principal avaliar a eficácia de dois regimes de dosagem de cetamina endovenosa a 0,5 mg/kg, duas vezes por semana e três vezes por semana, em comparação com os respectivos grupos placebo (1:1:1:1). Os objetivos secundários consistiram em avaliar o início da resposta antidepressiva e a segurança de doses repetidas da cetamina na população do estudo.

Para avaliar a eficácia, utilizaram como desfecho primário a mudança na pontuação da escala MADRS até o décimo quinto dia de tratamento. Já os desfechos secundários incluíram o início precoce da resposta clínica, o número total de respondentes em cada ponto de tempo até o décimo quinto dia e, depois, até o vigésimo nono dia, o número total de pacientes com pontuação MADRS 10 nesses períodos e a mudança na severidade da doença, medida através das escalas ICG-I, CGI-I, PGI-S e PGI-C. A segurança foi avaliada através de efeitos adversos observados nos 4 grupos após as infusões.

No estudo, houve a randomização de 68 pacientes com transtorno depressivo resistente ao tratamento sem características psicóticas em 4 grupos: (1) cetamina 2x/semana, (2) placebo 2x/semana, (3) cetamina 3x/semana e (4) placebo 3x/semana. Nos 29 dias de estudo, a pontuação dos escores MADRS, CGI-S, PGI-S, CGI-I e PGI-C melhorou significativamente em ambos os grupos cetamina em comparação com os respectivos grupos placebo. Também houve um início rápido e mantido da resposta clínica ao tratamento observado em proporção maior no cetamina do que no placebo.

Quanto à avaliação da segurança, foi-se observado mais eventos adversos emergentes do tratamento nos grupos da cetamina (2x/semana: 83,3%; 3x/semana: 76,5%) ao invés do grupo placebo (2x/semana: 56,3%; 3x/semana: 50,0%). Os mais comuns foram: cefaleia, ansiedade, dissociação, náusea e tontura. Juntamente com sintomas dissociativos, eles ocorreram nos dias de administração e, em geral, se dissiparam no espaço de 2-3 horas depois. Observaram também que a intensidade dos sintomas dissociativos diminuiu com a dosagem repetida de cetamina. Uma melhoria na ideação suicida também foi observada em todos os 4 grupos de tratamento.

O estudo conseguiu demonstrar que houve melhora da depressão resistente após a administração de cetamina, não sendo capaz de detectar uma diferença estatisticamente significativa entre os dois regimes de tratamento. Devido a isso, sugerem que o regime de 2x/semana da cetamina deve ser preferível para reduzir os ônus de custos do paciente. Além disso, demonstraram que um regime de administração com duração de 4 a 6 semanas pode induzir e manter um importante efeito antidepressivo em sujeitos com depressão resistente ao tratamento. Os autores reconheceram que o estudo se desenvolveu em um período de curta duração (4-6 semanas), sendo necessário estudos com uma duração mais longa pois a depressão resistente ao tratamento é uma condição de caráter crônico.

ESTUDO 2:*Singh et al.,³³ 2015*

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico que teve como objetivo identificar uma estratégia para manter os efeitos antidepressivos da cetamina através da análise, pela primeira vez, da eficácia antidepressiva e o perfil de segurança de duas dosagens diferentes (20 mg/kg e 40 mg/kg) da escetamina endovenosa em comparação com placebo em pacientes portadores de depressão resistente. O estudo teve uma avaliação de 35 dias.

Os autores randomizaram 30 pacientes em 3 grupos na proporção 1:1:1. Os grupos foram: escetamina 20 mg / kg, escetamina 40 mg / kg e placebo (NaCl 0,9%), por 40 minutos. O desfecho primário foi a mudança no escore total da MADRS do dia 1 (linha de base) até ao dia 2 (24 horas após a primeira infusão). Já os desfechos secundários incluíram: mudança no total de MADRS do dia 1 até o dia 7 e, posteriormente, até o dia 35, proporção de respondedores após a dose única comparado com placebo, mudança no Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva – Auto-Relato, Impressão Global Clínica – Severidade Clínica Global Impressão-Melhoria, Impressão Global Paciente de Gravidade e na Impressão Global da Alteração do Paciente. A segurança do tratamento também foi avaliada através da ocorrência de possíveis efeitos adversos no período do estudo.

Foi observado uma melhora nos sintomas depressivos, que foi significativamente maior em ambos os grupos escetamina em comparação ao grupo placebo. A escetamina também mostrou efeitos antidepressivos rápidos (dentro de 2 horas) e robustos em cada dose testada. Consistente com o resultado primário de eficácia, a maioria dos desfechos secundários de eficácia mostraram diferenças significativas entre os dois grupos de escetamina e o grupo de placebo. As proporções de pacientes que atenderam aos critérios de resposta foram 67% e 64% para os grupos escetamina 20 mg/kg e 0,40 mg/kg, respectivamente. No geral, a mudança na pontuação total da MADRS do dia 1 ao dia 35 indicou eficácia persistente com a escetamina. A porcentagem total de doentes que apresentaram efeitos adversos durante o tratamento foi semelhante nas sessões com placebo (50%) e escetamina, 0,20 mg/kg (50%), mas foi superior na escetamina 0,40 mg / kg (70%).

Os autores conseguiram observar a presença de um início robusto de eficácia para ambos os grupos de dose de escetamina, evidente em 2 horas após a infusão. Estes resultados contrastam com o tempo de resposta tipicamente visto com tratamentos orais convencionais para depressão resistente. Semelhante à cetamina, a escetamina levou a sintomas dissociativos e psicóticos transitórios. Embora o tamanho da amostra tenha sido limitado, 67% dos pacientes com TRD que foram tratados com baixa dose de escetamina, experimentaram em poucas horas, melhora robusta e persistente dos sintomas depressivos, com efeitos adversos limitados. As medidas de resultado, refletindo melhora dos sintomas depressivos, não diferiu significativamente entre as duas doses de escetamina IV testadas aqui, sugerindo que a menor dose de escetamina pode permitir melhor tolerabilidade, mantendo portanto a eficácia.

ESTUDO 3:

Murrough et al.,³⁴ 2015

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado e multicêntrico que teve como objetivos caracterizar o efeito da cetamina no desempenho neurocognitivo 7 dias após o tratamento em indivíduos com depressão resistente e, assim, investigar os preditores neurocognitivos basais da resposta antidepressiva à cetamina, sendo eles: velocidade de processamento, memória operacional, aprendizagem verbal, aprendizagem visual e raciocínio/resolução operacional. No estudo, houve a randomização de 62 pacientes para a cetamina ou midazolam (2:1).

Após receberem infusão única IV de cetamina (0,5 mg/kg) ou midazolam (0,045mg/kg), os possíveis sintomas neurocognitivos relacionados puderam ser observados através da medição do MCCB 7 dias depois. A fim de verificar associação entre a gravidade da depressão e as alterações neurocognitivas no tratamento com a cetamina, utilizou-se a escala MADRS, sendo considerada como resposta uma redução de 50% na pontuação em relação a linha de base, e um regressão linear retroativa. O desfecho primário foi o escore MADRS 24 h após a infusão. Os desfechos secundários incluíram a pontuação MADRS 48h, 72h e 7 dias após a infusão.

Os autores observaram que o desempenho dos pacientes melhorou significativamente 7 dias após tratamento em 3 domínios cognitivos: velocidade de processamento, aprendizagem verbal e aprendizagem visual. Esse resultado apareceu em ambas as condições de tratamento (cetamina e midazolam). Os outros 2 domínios não apresentaram alterações.

Foi-se observado que apenas a velocidade de processamento se associou a resposta antidepressiva da cetamina. Comprovou que os pacientes com maior taxa de resposta a cetamina tinham uma velocidade de processamento da informação significativamente mais baixa em comparação com os de menores taxas. Já no grupo do midazolam, não foi encontrada relação significativa entre o desempenho cognitivo e a resposta antidepressiva desse fármaco. A velocidade de processamento também não foi associada a gravidade dos sintomas de depressão no início do estudo.

Os autores conseguiram observar que uma única dose subanestésica de cetamina não teve efeito deletério sobre o desempenho neurocognitivo 7 dias após o tratamento em comparação com o midazolam. A ausência de efeitos adversos da cetamina no funcionamento neurocognitivo da população do estudo contribui inclusive na possibilidade de comparação entre ela e a eletroconvulsoterapia (padrão-ouro). Como limitação do estudo, salienta a não medição dos efeitos imediatos da cetamina (logo após a infusão) na neurocognição, avaliando apenas o desempenho tardio. Além disso, a cetamina tem potencial de efeitos neurocognitivos em um período de tempo mais longo que o proposto pelo estudo, exigindo novas análises.

ESTUDO 4:

Price et al.,³⁵ 2014

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico que objetivou testar o efeito da cetamina na cognição suicida, implícita e explícita, em um grupo de indivíduos com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Os autores apresentam o estudo como o primeiro ensaio clínico controlado que avalia e explora novos moderadores e mediadores das propriedades antissuicidas da cetamina a partir de variáveis previamente associadas ao risco de suicídio e efeitos cognitivos específicos à cetamina. No estudo, houve a randomização de 57 pacientes para dois grupos, cetamina ou midazolam, na proporção 2:1, tendo sido excluídos aqueles com tendências suicidas graves e iminentes.

Os participantes foram submetidos à infusão única IV de cloridrato de cetamina (0,5 mg/kg) ou midazolam (0,045 mg/kg) durante 40 minutos, visando a observação das medidas de cognição suicida explícita e implícita até 24 horas após esta infusão, comparando com os valores basais/anteriores. As escalas BSS e Sicomposite (soma dos z-scores de BSS, MADRS-SI e QIDS-SI) foram utilizadas como medições explícitas de cognição suicida, com base em trabalhos anteriores. Escalas IAT também foram selecionadas com base em achados de estudos anteriores para avaliar as medições implícitas. A análise dos resultados dessas escalas após 24 horas da infusão foi estabelecido como o desfecho primário.

Os autores observaram uma redução significativa do escore Sicomposite no grupo cetamina em comparação com o midazolam 24h após a infusão, com uma taxa de 53% dos pacientes tratados com cetamina marcando zero nas medidas explícitas de suicídio, comparando com 24% do grupo midazolam. Quanto à escala BSS, uma taxa bastante alta de pacientes do grupo cetamina (86,1%) pontuaram abaixo de um escore 4 (pontuação considerada como um ponto de corte clinicamente significativo), em comparação com 61,9% do midazolam, após 24 horas.

Foi observado que indivíduos com níveis elevados de cognição suicida de base mostraram maiores efeitos diferenciais da cetamina sobre o midazolam, sugerindo que a cetamina pode funcionar mais eficazmente em indivíduos de alto risco de suicídio. Quanto às medições implícitas da cognição suicida, não foi demonstrada alteração significativa na associação “Death=Me” (IAT-Death) entre o grupo cetamina e midazolam, mas sim uma diminuição na “Escape=Me” (IAT-Escape) da cetamina comparando com o midazolam.

O estudo conseguiu demonstrar que os pacientes tratados com cetamina exibiram grandes e rápidas reduções na cognição suicida explícita, significativamente maiores do que as reduções observadas nos tratados com midazolam. Também houve efeito sobre variáveis secundários previamente ligadas ao aumento do risco de futuros atos suicidas, incluindo associações implícitas. Foi possível demonstrar como mediador forte dos efeitos antissuicidas da cetamina, a redução geral dos sintomas depressivos. No contexto da TRD, provavelmente, as propriedades antissuicidas e antidepressivas da cetamina parecem ser as mesmas, necessitando de novos estudo para avaliar efeitos independentes na ideação suicida. Como um estudo de caráter exclusivo, os resultados encontrados contribuem para uma literatura crescente sugerindo que a cetamina pode ter o potencial de salvar vidas em pacientes com ideação suicida.

ESTUDO 5:*Murrough et al.,³⁶ 2013^a*

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico que objetivou testar a rápida eficácia antidepressiva da cetamina em um grupo de indivíduos com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Os autores hipostenizaram que a cetamina seria superior ao midazolam (grupo controle) na melhora dos sintomas depressivos 24 horas após uma infusão, sendo este o desfecho primário. A avaliação após 24 horas de administração também ajudaria a prever um potencial efeito antidepressivo rápido.

O desfecho primário consistiu na observação da redução na gravidade da depressão, avaliada de acordo com a MADRS, 24 horas após a infusão. Os desfechos secundários incluíram a taxa de resposta nas escalas MADRS, Inventário Breve de Sintomatologia Depressiva – Auto-Relato e na CGI, incluindo medidas de gravidade e melhora, e durabilidade do benefício por até 7 dias após a infusão. A fim de avaliar a segurança do tratamento, registraram os possíveis eventos adversos gerais, estados dissociativos e efeitos colaterais psicotomiméticos em intervalos regulares ao longo do estudo.

Houve uma randomização de 73 pacientes (proporção 2:1) para a cetamina (0,5 mg/kg) ou midazolam (0,045 mg/kg), infusão endovenosa única, durante 40 minutos. A escolha do midazolam para o grupo controle, se baseou em suas características farmacocinéticas semelhantes à da cetamina, tais como o rápido início de ação e a meia-vida curta. A dose selecionada de midazolam de 0,045 mg / kg é considerada equipotente a 0,5 mg/kg de cetamina. Os pacientes do grupo cetamina tiveram melhora significativamente maior nos escores pré-estabelecidos do que no grupo midazolam. A probabilidade/taxa da resposta ao tratamento às 24 horas foi maior para o grupo cetamina (64%) do que para o grupo midazolam (28%). Quanto a capacidade de durabilidade do efeito do fármaco, ambos os grupos demonstraram uma pequena piora nos escores da MADRS para cada dia adicional pós-infusão.

Os eventos adversos mais comuns no grupo da cetamina até 4 horas após a infusão foram: tontura, visão turva, dor de cabeça, náusea ou vômito, boca seca, falta de coordenação, falta de concentração e inquietação. Nesse mesmo período de tempo, os eventos adversos mais comuns no grupo do midazolam foram: mal-estar geral, tontura, cefaleia, agitação, náusea ou vômito, boca seca, diminuição de energia e falta de coordenação. Cerca de 17% dos pacientes que receberam cetamina apresentaram sintomas dissociativos significativos imediatamente após a infusão, mas foram resolvidos após 2 horas. Não houve relatos de sintomas psicóticos graves.

Os autores puderam concluir que a dose única baixa de cetamina, em comparação com um medicamento psicoativo placebo, estava associada a um efeito antidepressivo de início rápido e obteve melhorias na avaliação clínica e no autorrelato dos pacientes quanto à gravidade da depressão, 24 horas após a infusão. Os respondedores de cetamina geralmente mantiveram os ganhos por vários dias além do ponto de tempo de 24 horas mas não foram observadas mais diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento 7 dias após a infusão. A cetamina não aumentou o risco de sintomas psicóticos ou maníacos emergentes durante o período de acompanhamento. Esses achados sugerem que é segura em curto prazo para pacientes deprimidos não psicóticos quando em dose subanestésica.

ESTUDO 6:

Zarate et al.,³⁷ 2006

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que teve como objetivos determinar se a cetamina exerce efeitos antidepressivos rápidos em uma população relativamente refratária, e se os efeitos de uma dose única de cetamina conseguem ser sustentados. Houve a randomização de 18 pacientes, portadores de depressão resistente ao tratamento, quanto à ordem de recebimento das infusões endovenosas de solução salina ou de cloridrato de cetamina (0,5 mg/kg), com uma semana de intervalo.

O estudo obteve dados de classificação quanto a escala depressiva antes e após a infusão medicamentosa, com periódica avaliação, até 7 dias. A resposta clínica foi definida pelos autores como uma diminuição de 50% ou mais na pontuação da linha de base na escala HDRS. A remissão foi considerada como uma pontuação menor ou igual a 7 nesta mesma escala. Dezesete indivíduos receberam cetamina e 14 receberam placebo (4 sujeitos não receberam placebo após a infusão da cetamina pois mantiveram uma resposta significativa após 7 dias; 1 sujeito foi descontinuado do estudo por razões médicas após a infusão do placebo).

Ao aplicar os testes de efeitos simples, foi-se observado uma melhora significativa da cetamina em relação ao placebo entre os primeiros 110 minutos da infusão do que nos 7 dias restantes, demonstrando uma interação entre droga e tempo. O tamanho do efeito entre as duas drogas foi bastante significativo, com predominância para o grupo da cetamina, principalmente nas primeiras 24 horas. Neste momento, também observaram que 71% dos indivíduos tratados com cetamina preencheram critérios de resposta em comparação com 0% dos indivíduos tratados com placebo – taxa de resposta. Quanto a taxa de remissão, 29% do grupo cetamina cumpriu os critérios, enquanto 0% foi a taxa do grupo placebo. A manutenção da resposta à cetamina por até 2 semanas foi mantida em 35% dos indivíduos deste grupo.

A resposta do tempo de início da ação e a evolução da resposta antidepressiva (prolongada) após receber 1 dose da cetamina foi quase idêntica para cada sujeito. Houve diferença na incidência ou prevalência de sintomas associados a efeitos adversos entre os dois grupos. Sintomas como perturbações perceptivas, confusão, aumento da pressão sanguínea, euforia, tontura e elevação da libido foram mais frequentes no grupo da cetamina. Já no grupo placebo os efeitos desfavoráveis principais foram o desconforto gastrointestinal, aumento da sede, cefaleia, gosto metálico na boca e obstipação. A maioria dos efeitos adversos cessou em até 80 minutos após a infusão e os efeitos considerados mais graves, como euforia ou despersonalização, persistiram por até 110 minutos.

Os autores comprovaram um efeito de resposta robusta, rápida (horas) e sustentada por até uma semana a partir de uma dose única de cetamina em pacientes com TRD maior. Consideram a possibilidade dos resultados obtidos serem generalizáveis para todas as populações com depressão, já que os sujeitos do estudo foram um subgrupo refratário tardio da doença e, portanto, de manejo mais difícil. Defenderam a possibilidade para o desenvolvimento de novos tratamento na TRD, ainda não exploradas completamente, e novos estudos comparando a ação com outros medicamentos. Precisam ser realizadas, de acordo com os autores, estratégias que associem a resposta rápida com um efeito de longo prazo (maior do que uma semana).

VII. DISCUSSÃO

Em termos atuais, o transtorno depressivo recorrente é a afecção psiquiátrica mais comum e incapacitante, atingindo elevadas incidência e prevalência na população mundial¹. Somando-se ao fato de que aproximadamente 1/3 dos indivíduos não irão apresentar remissão ao tratamento prioritário¹³ e, conseqüentemente, desenvolverão depressão refratária, entende-se a necessidade por avanços na terapêutica instituída para esta patologia. A persistência de sintomas depressivos na vida de um indivíduo está relacionada a um comprometimento da qualidade de vida e a dificuldades que levarão a prejuízos sócio-ocupacionais. O tratamento atual preconizado baseia-se na utilização de alguns antidepressivos que não necessariamente podem garantir uma resposta terapêutica eficaz à redução desses sintomas. Nesse contexto desafiador, a cetamina surge como intervenção emergente para o manejo da TRD.

A presente revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados avaliou potenciais efeitos benéficos e adversos do tratamento farmacológico com cetamina em pacientes com depressão resistente, especificamente, na depressão maior unipolar. Objetivou-se identificar os resultados quanto à eficácia do medicamento e os principais efeitos colaterais relacionados a esta intervenção. Analisando os resultados dos seis estudos randomizados, encontrou-se algum tipo de associação significativa entre essas variáveis. Uniformemente, a cetamina exerceu um efeito antidepressivo e antissuicida praticamente imediato e duradouro após sua infusão, demonstrando a possibilidade de utilizá-la em ambiente clínico. Estes achados também sugerem uma nova classe de fármacos antidepressivos, os inibidores de receptores NMDA³⁸ e, portanto, uma nova linha de pesquisa na terapêutica da depressão.

Quanto à população estudada, observamos uma certa homogeneidade entre os ensaios clínicos referentes ao tamanho da amostra (< 100 sujeitos), gênero prevalente (feminino), idade (entre 40 e 50 anos), pontuação inicial do escore e critérios de inclusão e exclusão. Esta homogeneidade é importante para avaliação do efeito em certos tipos de populações, mas pode conduzir a uma limitação por não abarcar populações não semelhantes. Também é fundamental notar que todos os artigos incluídos na presente revisão, após a análise individualizada do risco de viés, receberam uma classificação de baixo risco, ajudando na validação do presente trabalho. Mesmo assim, a interpretação dos achados deve ser bastante cuidadosa devido às limitações inerentes às próprias análises dos estudos (validade interna), o que dificulta a generalização dos resultados.

Em cinco estudos, foi possível a identificação de evidências da eficácia da cetamina sobre um grupo controle (placebo ou midazolam) em um intervalo de tempo, tanto a partir da análise da taxa de resposta e/ou da taxa de remissão, quanto na mudança média dos escores de gravidade. Apenas dois estudos avaliaram os desfechos após intervalos de cerca de 7 dias. Além disso, a análise da cetamina na ideação suicida foi acompanhada por apenas 01 artigo. O estudo de Murrough *et al.* (2015)³⁴ não avaliou a eficácia da droga.

De forma geral, os resultados quanto à eficácia foram demonstrados através de escores de depressão validados internacionalmente, tendo sido relatado uma melhor pontuação nos escores dentre os grupos da cetamina em comparação com os grupos controle, especificamente em um período de 24 horas. Relativo à taxa de resposta do grupo cetamina, demonstrou-se um valor aumentado e notável nas primeiras horas após a infusão e uma redução ao longo do tempo. Isto se traduz em uma ideia de efeito antidepressivo rápido e potente da droga (em até 24 horas), mas uma falta de sustentação em longo prazo. Inclusive, estes resultados permaneceram significativos em todos os subgrupos e análises que foram observadas.

O estudo de Zarate *et al.* (2006),³⁷ demonstrou um efeito antidepressivo prolongado de cerca de uma semana após única infusão de cetamina, um resultado bastante notável para um medicamento de meia-vida relativamente curta (aproximadamente 2 a 3 horas)³⁹. Porém, após sete dias, o efeito da cetamina notavelmente foi reduzido quando comparado com as primeiras horas pós-infusão. A partir disso, podemos justificar a hipótese de que os metabólitos da cetamina poderiam também se traduzir em efeitos antidepressivos, prolongando este resultado favorável, mas não por muito tempo. Além disso, corroborou com o resultado do estudo pioneiro de Berman *et al.* (2000),²¹ pois evidenciou taxas de resposta e de remissão bastante significativas nas primeiras 24 horas, inclusive demonstrando a potência da droga através de um tempo de resposta muito mais precoce do que se pensava, com cerca de 110 minutos após a infusão.

O estudo de Murrough *et al.* (2013^a),³⁶ de forma semelhante, também observou taxas de resposta elevadas associadas a um efeito antidepressivo rápido no grupo cetamina, desta vez se comparada com o midazolam, e melhorias significativas na avaliação clínica e no autorrelato dos sujeitos após 24 horas, como também por alguns dias. Porém, ao serem analisados no sétimo dia após única infusão, não conseguiram demonstrar diferenças notáveis entre o grupo da cetamina e o grupo controle, corroborando com a hipótese de que uma única infusão de cetamina não tenha efeitos mantidos por um longo período de tempo.

Singh *et al.* (2016),³² em contrapartida aos estudos anteriores, objetivando avaliar a eficácia de dois regimes de dosagem, duas ou três vezes por semana, de cetamina comparada com placebo, verificou a possibilidade de manutenção da eficácia antidepressiva inicial. Ambas as frequências de dosagem, se administradas por duas a quatro semanas contínuas, foram igualmente bem sucedidas na sustentação após 15 dias, mostrando também bons resultados até 29 dias. Isso fundamenta a hipótese de que se aumentar o regime posológico da cetamina, o efeito inicial será mantido sem perdas significativas. Provavelmente a frequência de duas vezes por semana seria priorizada, para garantir maior aderência ao tratamento. De forma geral, a pontuação nos escores foi significativamente melhor e consistente nos grupos da cetamina, ainda mantendo um início rápido de ação, confirmando os resultados de estudos anteriores^{21, 36, 37}.

A (S)-cetamina (escetamina) é um enantiômero derivado da cetamina que igualmente vem sendo estudado por seus efeitos antidepressivos notáveis⁴⁰. O estudo de Singh *et al.* (2015)³³ foi o único incluído que trouxe a possibilidade de se avaliar os resultados da eficácia da escetamina, distribuída em duas dosagens diferentes (0,20 ou 0,40 mg/kg). A análise permitiu resultados estatisticamente significativos quanto a um início de ação potente e boas taxas de resposta, semelhantes entre as duas dosagens, e evidentes de duas horas a três dias após a infusão. Se administrar as infusões com uma frequência de duas vezes por duas semanas, o efeito também é visualizado no 35º dia de tratamento. Os resultados suportam a hipótese de eficácia semelhante entre a escetamina e a cetamina racêmica. Observando a literatura, conclui-se que este foi o primeiro ensaio clínico controlado randomizado que investigou os efeitos da escetamina na TRD, fornecendo assim valiosas informações para futuras investigações.

O suicídio está intrinsecamente associado a um transtorno depressivo resistente e as opções atuais disponibilizadas para lidar com esta situação são limitadas, requerendo intervenção extremamente rápida⁴¹. O estudo de Price *et al.* (2014)³⁵ demonstrou ser pioneiro por investigar, através de um ensaio clínico randomizado e controlado, o uso da cetamina para uma condição psicoativa (ideação suicida) em portadores de TRD. Evidenciou notáveis e rápidas reduções na cognição suicida no grupo da cetamina, muito mais significativas do que no grupo midazolam, e erradicou todas as indicações de avaliação clínica e autorrelato de ideação suicida na maioria dos pacientes, apesar do estudo não ter considerado pacientes com risco iminente de suicídio. Comparando com escalas específicas para o desfecho de depressão, notou-se uma associação importante: os efeitos da cetamina sobre a melhora no estado depressivo também diminuiram os efeitos de ideação suicida.

Propõe-se que os resultados são consistentes com a alegação de que as ações antidepressivas da droga poderiam ter potencial para salvar vidas.

A necessidade de se testar a segurança e a tolerabilidade da cetamina de dose repetida contínua se constitui como uma grande prioridade das investigações atuais. Isto se fundamenta no fato de que dados relativos aos riscos potenciais do fármaco e as considerações quanto à segurança determinarão se esta droga será apreciada com sucesso como uma nova terapia para o tratamento de transtornos de humor resistentes. No estudo de Price *et al.* (2014),³⁵ houve uma falta de dados relativos aos efeitos colaterais. Por análise, o tratamento com cetamina tem sido sugerido como seguro e bem tolerado em pacientes com TRD. Nos estudos que avaliaram este dado, significativamente, a cetamina denotou poucos efeitos hemodinâmicos e psicoativos agravantes, geralmente de caráter agudo, e que tenderam a resolução após algumas horas depois de infusão única. Mesmo assim, a existência de eventos cardiovasculares serve como aviso para precaução sobre o uso da droga em pacientes com doença cardiovascular prévia, sugerindo monitoramento durante o tratamento.

O trabalho de Zarate *et al.* (2006)³⁷ demonstrou que os efeitos mais associados a cetamina foram sintomas de tontura, dissociação, ansiedade, cefaleia e elevação da pressão sanguínea, tendo a maioria cessado 80 a 110 minutos após a infusão e sem relatos de efeitos adversos graves. O estudo de Murrough *et al.* (2013^a)³⁶ demonstrou resultados semelhantes, com prevalência de sintomas dissociativos, cefaleia e no aumento da pressão arterial, e que também tiveram resolução rápida, sem agravantes significativos. Porém, ambos os estudos não avaliaram a presença ou ausência de recorrência dos efeitos adversos, não denotando informações cruciais sobre efeitos em um intervalo de tempo maior, que não seja apenas no dia da infusão.

Em contrapartida, o estudo de Singh *et al.* (2016)³² fez o acompanhamento de eventos adversos no dia da infusão e após doses múltiplas de cetamina. Os relatos foram consistentes com os trabalhos anteriores^{21, 36, 37} e não diferiram significativamente entre os dois regimes posológicos. Ao analisar o aparecimento de efeitos adversos durante 4 semanas de infusões, houve apenas dois relatos de efeitos agravantes. A escetamina estudada em Singh *et al.* (2015)³³ também obteve resultados semelhantes à estudos anteriores com cetamina racêmica, tanto a porcentagem de efeitos dissociativos, psicóticos e hemodinâmicos, quanto ao seu caráter transitório, mas também carecendo de dados em longo prazo. A dosagem maior de escetamina obteve piores resultados quando comparada com a dosagem menor, inferindo que os efeitos adversos podem ser dose-dependentes.

Ainda seguindo a linha de análise dos eventos adversos, alguns estudos vem tentando correlacionar tais efeitos da cetamina com seus impactos na neurocognição, além dos desfechos tradicionais já relatados. Trazendo este tipo de discussão, temos o estudo de Murrough *et al.* (2015),³⁴ que ao observar uma ausência de efeito deletério sobre o desempenho neurocognitivo sete dias após infusão única de cetamina, contribui muito para elucidar a hipótese atual de segurança em curto prazo da droga. Isso permite avaliar um aspecto importante. Efeitos neurocognitivos proeminentes de uma droga podem se traduzir em uma falha de segurança bastante significativa, possibilitando inclusive repensar o uso de determinado fármaco como terapêutica para uma patologia. Pode-se pensar que a cetamina tem potencial de não seguir essa linha de fármaco, pelo menos em curto prazo.

A presente revisão sistemática apresenta limitações, e, portanto, deve ser interpretada levando-as em consideração. A presença do viés de publicação pode ter ocorrido, principalmente devido ao pequeno número de artigos incluídos e com resultados semelhantes. Apesar disso, buscou-se reduzir ao máximo a chance desse viés a partir da procura extensiva por estudos relevantes, incluindo em 4 bases de dados distintas e de relevância internacional na área médica e na farmacologia, e através da busca manual em revisões sistemáticas de temas semelhantes. Entendemos que ensaios clínicos controlados e randomizados com impacto científico estejam publicados em periódicos indexados nestas bases de dados e a partir da análise individualizada, com justificativas para o risco do estudo, pretendemos reduzir a chance de viés. Mesmo assim, é possível que ensaios com potencial relevante para o tema não tenham sido publicados, e, portanto, não tenham sido de nosso conhecimento.

Outra limitação apresentada foi a presença de artigos randomizados considerados ainda como pioneiros em certos temas, como a ação da cetamina na neurocognição e na ideação suicida, a análise dos efeitos da escetamina na TRD, e resultados em outros regimes posológicos. Por conta disso, carecemos de mais estudos semelhantes para comparação destes resultados específicos. Os próprios artigos podem trazer uma limitação por terem como critérios de exclusão portadores de dependência química, episódios psicóticos recorrentes e ideação suicida grave. Assim, os resultados não podem ser extrapolados para pacientes com essas características, os quais, em um contexto de TRD, provavelmente mais se beneficiaram de um medicamento com efeitos rápidos e robustos, e os que mais precisariam ser avaliados devido aos efeitos colaterais dissociativos da cetamina.

Comparando os resultados do presente estudo com outras revisões pertinentes ao tema, também encontramos um rápido e efetivo efeito antidepressivo da cetamina, com

duração de até uma semana, e efeitos colaterais de caráter transitório, já descritos. Entretanto, Naughton *et al.* (2014),²⁴ Fond *et al.* (2014)²⁹ e Serafini *et al.* (2014)³¹ não adotaram os mesmos critérios rígidos de inclusão, adicionando estudos *open-label* à sua análise, o que pode sub ou superestimar o resultado. Também abordaram efeitos na depressão bipolar e, com exceção de uma revisão,³¹ na depressão não resistente, tipos não atingidos por nosso estudo. Apesar de termos uma metodologia mais rigorosa, nossos resultados gerais foram bastante semelhantes. A revisão de Caddy *et al.* (2015)⁴² também aplicou uma metodologia rígida e igualmente se interessou em trazer os efeitos na depressão unipolar, porém não explorou especificamente a ação da cetamina na TRD maior. Por isso, e até onde sabemos, o presente estudo é a primeira revisão sistemática com esta análise singular.

Diante dos resultados e discussões aqui descritos, precisamos lidar com as perspectivas que cerceiam este tema. Dentro da atual complexidade no tratamento da depressão, uma consideração parece importante. Combinações orais aprovadas de antipsicóticos e antidepressivos monoaminérgicos para TRD maior, têm taxas de resposta de aproximadamente 37% a 56%, apenas após 6 a 12 semanas⁴³. Portanto, os estudos com cetamina vem ganhando força e investimento, devido a efeitos antidepressivos totalmente opostos a esse conceito inicial. Mais ensaios clínicos metodologicamente rígidos precisam ser feitos comparando a cetamina com essas combinações de fármacos preconizados e com a eletroconvulsoterapia, ou até mesmo em associação com outros medicamentos.

Atrelado a isso, podemos perceber a necessidade de maiores estudos a fim de estabelecer a frequência ideal de infusões para manutenção de efeito em longo prazo. Devemos entender que a TRD é uma condição crônica e estudos com análises em longo prazo são necessários para caracterizar se os benefícios clínicos e o controle de efeitos colaterais graves da cetamina podem ser mantidos, apesar de reduções na frequência de dosagem. Seguindo esta linha, se faz necessário novas vias de administração do medicamento já que a via endovenosa, inclusive se for administrada mais de uma vez por semana de forma contínua, exigirá bastante do ambiente hospitalar e poderá não ser benéfica para a aderência ao tratamento.

Devido aos poucos ensaios aqui analisados, é evidente a necessidade de estudos com alto padrão metodológico que avaliem efeitos específicos, que também são considerados importantes, tais como neurocognição e ideação suicida. Isso se torna imprescindível, pois se pudermos focar em populações de alto risco, mostrará a verdadeira finalidade de instituir uma terapêutica robusta, eficaz. Como também precisamos de mais

pesquisas que avaliem a eficácia e segurança da escetamina, pois também demonstrou ter efeitos antidepressivos importantes.

É possível constatar que a cetamina tem potencial para ser uma nova terapêutica eficaz e segura no tratamento da TRD maior. Contudo, a maior parte dos estudos na literatura não traduz um alto nível metodológico, o que ajuda a explicar os poucos ensaios clínicos incluídos nesta revisão. Devido a isso, para que sua validação seja finalmente efetivada no tratamento de TRD, são necessários estudos maiores para avaliação definitiva de sua eficácia, além de uma melhor definição sobre a segurança desta terapêutica.

VIII. CONCLUSÕES

- Os estudos analisados indicaram eficácia real associada a um curto tempo de início de ação e potência na redução de sintomas depressivos resistentes, dado ao típico início tardio de ação dos antidepressivos tradicionais;
- O fármaco é relativamente seguro, não apresentando efeitos adversos agravantes e persistentes significativos, incluindo neurocognitivos. Contudo pode conferir risco considerável em pacientes com doenças cardiovasculares ou psicóticas;
- Alguns estudos revisados foram únicos em determinadas linhas de pesquisa referentes ao tema: efeitos da escetamina, ideação suicida e neurocognição. Necessita-se de novos ensaios clínicos randomizados para compará-los;
- Tanto a eficácia quanto os efeitos colaterais carecem de estudos a médio e longo prazo com alto nível metodológico, visando a validação do fármaco na prática clínica, dado que a depressão é uma doença recorrente, requerendo tratamento de manutenção;
- Outros regimes de dosagem e diferentes vias de administração da cetamina necessitam ser efetivamente elucidadas, a fim de se obter uma persistência do efeito benéfico associado a maior aderência terapêutica;
- Portanto, a presente revisão mostrou evidências promissoras da eficácia e segurança da cetamina na terapêutica de portadores de TRD, porém ainda existem outros desafios colocados na aplicação clínica que exigem uma análise cuidadosa e pesquisas adicionais.

IX. SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS KETAMINE IN UNIPOLAR TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION: SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS.

Objective: To evaluate the results associated with the efficacy and safety of the therapeutic use of ketamine in the treatment-resistant depression (TRD) **Introduction:** Depression is the leading cause of disability worldwide. TRD is characterized by a lack of response to initial and conventional therapy. The lack of effective drugs with rapid action increases the number of cases of individuals who develop TRD. The ketamine has been increasingly studied as a therapeutic alternative **Methods:** Systematic Review using databases (*PubMed*, *SciELO*, *LILACS* e *EMBASE*) for the collection of randomized clinical trials evaluating efficacy and safety of the use of ketamine on TRD. The studies were subjected to a selection by title and, later, by the reading of the abstracts. These selected articles were read for complete evaluation and verification of eligibility, according to the inclusion and exclusion criteria. **Results:** Six randomized controlled trials were selected. For studies evaluating efficacy, all were clinically beneficial after drug use. For the studies that evaluated the acceptability/safety of the drug, the occurrence of adverse symptoms was transient and without recurrence. **Discussion:** The ketamine in TRD was associated with rapid and robust pharmacological action, after a single infusion, and could be maintained up to 7 days. Alternating of two or three times a week, maintenance of effects has been reported for an average of 30 days. The S-ketamine appears to have antidepressant effects similar to the racemic one. Suicidal ideation showed a rapid decline, after a single infusion of ketamine, and may consider the drug a potential alternative for suicidal risk control. **Conclusion:** The present review evidenced the promising efficacy and safety of ketamine in subjects with TRD, but there are still challenges in the clinical application that require further analysis and research, in order to decide for the definitive validation of the drug.

Keywords: 1. ketamine; 2. pharmacological treatment; 3. depressive disorder; 4. unipolar depression

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO Document Production Services; 2017. P. 24.
2. Del Porto VER. Conceito e diagnóstico. Revista Brasileira de Psiquiatria. 1999;21: SI6-SI11.
3. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, *et al.* Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2018; 84: 271-88.
4. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. J Clin Psychiatry. 1997; 58(13): 23-29.
5. Rush AJ. STAR* D: what have we learned? American Journal of Psychiatry. 2007;164(2):201-4.
6. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. The Lancet Psychiatry. 2017.
7. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre: Artmed Editora; 2014.
8. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, *et al.* Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA. 1996; 276(4): 293-9.
9. Fava, M.; Kendler, K. S. Major Depressive Disorder. Neuron, 2000; 28(2): 335-41.
10. Fleck MP, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, *et al.* Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). Rev Bras de Psiquiatr. 2009; 31: S7-17.
11. Quintella RRJPA. Questões acerca do diagnóstico da depressão e sua relação com o campo médico e científico. Psicol. Argum. 2010; 60(28): 83-95.
12. Souery D, Papakostas GI, Madhukar HT. Treatment-Resistant Depression. J. Clin Psychiatry. 2006; 67(6): 16-22.
13. Duailibi K, Silva A. Depressão: critérios do DSM-5 e tratamento. Rev Bras Clin e Terap. 2014; 40(1): 27-32.
14. Domino EF. Taming the ketamine tiger. 1965. Anesthesiology. 2010;113(3):678-84.
15. Mathew SJ, Shah A, Lapidus K, Clark C, Jarun N, Ostermeyer B, *et al.* Ketamine for treatment-resistant unipolar depression: current evidence. CNS Drugs. 2012; 26(3): 189–204.

16. Zhang JC, Li SX, Hashimoto K. R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014; 116: 137-41.
17. Lener MS, Kadriu B, Zarate Jr CA. *Ketamine and beyond: Investigations into the Potential of Glutamatergic Agents to Treat Depression.* Springer International Publishing. 2017; 77 (4): 381-401.
18. Niciu MJ, Henter ID, Luckenbaugh DA, Zarate Jr CA, Charney DS. Glutamate receptor antagonists as fast-acting therapeutic alternatives for the treatment of depression: ketamine and other compounds. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2014. 54:119–39.
19. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu Ver Med.* 2015; 66: 509–23.
20. Machado-Vieira R, Henter ID, Zarate Jr CA. New targets for rapid antidepressant action. *Prog Neurobiol.* 2017; 152: 21–37.
21. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, *et al.* Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000; 47: 351-4.
22. Monteggia LM, Zarate Jr CA. Antidepressant actions of ketamine: from molecular mechanisms to clinical practice. *Curr Opin Neurobiol* 2015, 30:139–43.
23. Gideons ES, Kavalali ET, Monteggia LM. Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(23): 8649-54.
24. Naughton M, Clarke G, Olivia F, Cryan JF, Dinan TG. A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. *J Affective Disord.* 2014; 156:24-35.
25. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews.* 2015;4:1.
26. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>
27. Brasil. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Conselho Nacional de Saúde. Ministério da Saúde. *Diário Oficial da União.* 2013.
28. União CFdM. Resolução CFM nº 1.931, de 17 de setembro de 2009. Aprova o Código de Ética Médica. *Diário Oficial da União.* 2009, (183).
29. Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lançon C, Brittner M, *et al.* Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl).* 2014; 231(18): 3663–3676.
30. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, *et al.*

A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA psychiatry*. 2017;74(4):399-405.

31. Serafini G, Howland RH, Rovedi F, Girardi P, Amore M. The role of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review. *Curr Neuropharmacol*. 2014; 12(5): 444-61.

32. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, *et al*. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*. 2016;173(8):816-26.

33. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, *et al*. Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biological psychiatry*. 2015;80(6):424-31.

34. Murrough JW, Burdick KE, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Chang LC, *et al*. Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(5):1084–90.

35. Price RB, Iosifescu DV, Murrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, *et al*. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2014; 31(4): 335-43.

36. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, *et al*. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 2013; 170(10): 1134-42.

37. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an Nmethyl- D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(8):856–864.

38. Gonda, X. Basic Pharmacology of NMDA Receptors. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(12): 1558-67.

39. Silva F, Dantas R, Citó M, Silva M, Vasconcelos SM, Fonteles M, *et al*. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. *Rev Neuroci*. 2010; 18(2): 227-37.

40. Ajub E, Lacerda ALT. Efficacy of esketamine in the treatment of depression with psychotic features: a case series. *Biological psychiatry*. 2018;83(1): e15-e16.

41. Barbosa FdO, Macedo PCM, Silveira RMC. Depressão e suicídio. *Revista da SBPH*. 2011; 14(1): 233-43.

42. Caddy C, Amit BH, McCloud TL, Rendell JM, Furukawa TA, McShane R, *et al*. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 10.1002/14651858.CD011612.pub2(9): CD011612.

43. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med*. 2013; 10(3): e1001- e1403.

XI. APÊNDICES

APÊNDICE 1

Publicações não incluídas neste estudo após leitura integral

PUBLICAÇÃO	PAÍS	MOTIVO(S) DE EXCLUSÃO
Diamond PR, Farmery AD, Atkinson S, Haldar J, Williams N, Cowen PJ, Geddes JR, McShane R. Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic. <i>J Psychopharmacol.</i> 2014; 1-9.	UK	Ensaio clínico aberto
Ibrahim L, DiazGranados N, Franco-Chavez J, Brutsche N, Kronstein P, Moaddel R, <i>et al.</i> Course of improvement infusion of ketamine vs add-on riluzone: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. <i>Neuropsychopharmacol.</i> 2012; 37: 1526–1533.	EUA	Estudo avalia o curso da resposta à cetamina a partir da associação com outro medicamento
Ghasemi M, Kazemi MH, Yoosefi A, Ghasemi A, Paragomi P, Amini H. Rapid antidepressant effects of repeated doses of ketamine compared with electroconvulsive therapy in hospitalized patients with major depressive disorders. <i>Psychiatry Research.</i> 2014; 215: 355-361.	Irã	Estudo não deixa claro se os sujeitos participantes possuem TRD
Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, Collins KA, Lapidus KA, <i>et al.</i> Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. <i>Psychological Medicine.</i> 2015; 45: 3571–3580.	EUA	Estudo não aborda resultados na depressão resistente ao tratamento
Murrough JW, Wan LB, Iacoviello B, Collins KA, Solon C, Glicksberg B, Perez AM, <i>et al.</i> Neurocognitive effects of ketamine in treatment-resistant major depression: association with antidepressant response. <i>Psychopharmacology.</i> 2014; 231:481–488.	EUA	Ensaio clínico aberto
Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, Rot MA, <i>et al.</i> Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. <i>Biol Psychiatry.</i> 2013; 74(4): 250–256.	EUA	Ensaio clínico aberto
Rot M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, Mathew SJ. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. <i>Biol Psychiatry.</i> 2010; 67: 139-145.	EUA	Ensaio clínico aberto

APÊNDICE 2

JUSTIFICATIVAS DO RISCO DE VIÉS PARA CADA DOMÍNIO E ESTUDO

Singh et al.,³² 2016

DOMÍNIO	RISCO	JUSTIFICATIVA
<i>Geração da sequência aleatória</i>	Baixo	Citação: “Randomization was based on a computer-generated randomization scheme, balanced by the use of randomly permuted blocks and stratified by study center”. O artigo detalhou o método utilizado para gerar a sequência aleatória.
<i>Ocultação de alocação</i>	Baixo	Citação: “An unblinded pharmacist was accountable for study drug preparation to ensure the integrity of blinding ”. Ocultação de alocação por um farmacêutico sem contato com a investigação.
<i>Cegamento de participantes e profissionais</i>	Baixo	Citação: “The investigators, patients, and all study staff were kept blind to assigned treatment at randomization”. Os autores garantem o cegamento de participantes e profissionais.
<i>Cegamento de avaliadores de desfecho</i>	Baixo	Citação: “The investigators, patients, and all study staff were kept blind to assigned treatment at randomization”. Os autores garantem o cegamento de toda a equipe, pressupondo também os avaliadores de desfecho.

Singh et al.,³³ 2015

DOMÍNIO	RISCO	JUSTIFICATIVA
<i>Geração da sequência aleatória</i>	Baixo	Citação: “Central randomization was implemented based on a computer-generated randomization schedule ”. O artigo detalhou o método utilizado para gerar a sequência aleatória.
<i>Ocultação de alocação</i>	Baixo	Citação: “The randomization center assigned a randomization number to the subject and informed the unblinded pharmacist at the site about the assigned treatment”. Ocultação de alocação por um farmacêutico sem contato com a investigação.
<i>Cegamento de participantes e profissionais</i>	Baixo	Citação: “The subject was assessed by qualified trained site raters who were blinded to the subject’s treatment ”. O artigo salienta o cegamento dos profissionais sobre os pacientes tratados.
<i>Cegamento de avaliadores de desfecho</i>	Baixo	Citação: “The subject was assessed by qualified trained site raters who were blinded to the subject’s treatment ”. O artigo salienta que os avaliadores do desfecho estavam cegos quanto à alocação dos pacientes.

Murrough et al.,³⁴ 2015

DOMÍNIO	RISCO	JUSTIFICATIVA
<i>Geração da sequência aleatória</i>	Baixo	Citação: “Detailed study drug infusion methods were presented previously (Murrough et al, 2013a)”. Este estudo anterior relatado, de autoria do mesmo investigador, descreve de forma clara a proporção da randomização.
<i>Ocultação de alocação</i>	Baixo	Citação: “Detailed study drug infusion methods were presented previously (Murrough et al, 2013a)”. Este estudo anterior, de autoria do mesmo investigador, descreve de forma clara o relatório de ocultação de alocação.
<i>Cegamento de participantes e profissionais</i>	Baixo	Citação: “Detailed study drug infusion methods were presented previously (Murrough et al, 2013a)”. Este estudo anterior, de autoria do mesmo investigador, descreve de forma clara este cegamento.
<i>Cegamento de avaliadores de desfecho</i>	Baixo	Citação: “Detailed study drug infusion methods were presented previously (Murrough et al, 2013a)”. Este estudo anterior, de autoria do mesmo investigador, descreve de forma clara o cegamento da avaliação de desfecho.

Price et al.,³⁵ 2014

DOMÍNIO	RISCO	JUSTIFICATIVA
<i>Geração da sequência aleatória</i>	Baixo	Citação: “Additional inclusion criteria, detailed methods , antidepressant efficacy findings, and adverse events are described elsewhere (Murrough et al, 2013a)”. Este estudo anterior relatado, de autoria do mesmo investigador, descreve de forma clara a proporção da randomização.
<i>Ocultação de alocação</i>	Incerto	Citação: “Additional inclusion criteria, detailed methods , antidepressant efficacy findings, and adverse events are described elsewhere (Murrough et al, 2013a)”. Este estudo anterior, de autoria do mesmo investigador, descreve de forma clara o relatório de ocultação de alocação.
<i>Cegamento de participantes e profissionais</i>	Incerto	Citação: “Additional inclusion criteria, detailed methods , antidepressant efficacy findings, and adverse events are described elsewhere (Murrough et al, 2013a)”. Este estudo anterior, de autoria do mesmo investigador, descreve de forma clara este cegamento.
<i>Cegamento de avaliadores de desfecho</i>	Incerto	Citação: “Additional inclusion criteria, detailed methods , antidepressant efficacy findings, and adverse events are described elsewhere (Murrough et al, 2013a)”. Este estudo anterior, de autoria do mesmo investigador, descreve de forma clara o cegamento da avaliação de desfecho.

Murrough et al.,³⁶ 2013a

DOMÍNIO	RISCO	JUSTIFICATIVA
<i>Geração da sequência aleatória</i>	Baixo	Citação: “Randomly assigned in a 2:1 ratio ”. O artigo descreve como foi realizada a proporção da randomização.
<i>Ocultação de alocação</i>	Baixo	Citação: “The study research pharmacist prepared sealed envelopes that contained the drug identity”. Os autores relataram o método utilizado para ocultar a sequência aleatória.
<i>Cegamento de participantes e profissionais</i>	Baixo	Citação: “...investigators, anesthesiologists, raters, patients, and data analysts, were masked to treatment assignment ”. Os autores garantem que o cegamento de participantes e profissionais.
<i>Cegamento de avaliadores de desfecho</i>	Baixo	Citação: “Trained raters, who were not involved in the infusion-day procedures and who were unaware of treatment group assignment and infusion-related side effects , performed clinical assessments for the primary outcome”. O artigo salienta que os avaliadores de desfecho não estiveram presentes nas etapas anteriores do trabalho.

Zarate et al.,³⁷ 2006

DOMÍNIO	RISCO	JUSTIFICATIVA
<i>Geração da sequência aleatória</i>	Baixo	Citação: “Patients were randomly assigned to the order in which they received the 2 infusions via a random-numbers chart ”. O artigo detalhou o método utilizado para gerar a sequência aleatória.
<i>Ocultação de alocação</i>	Incerto	Não houve relato sobre os detalhes da alocação, apenas descrito como “duplo-cego”.
<i>Cegamento de participantes e profissionais</i>	Baixo	Citação: “Study solutions were supplied in identical 50-mL syringes, containing either 0,9% saline or ketamine”. Os autores garantiram o duplo cegamento através de recipientes com aparência idêntica.
<i>Cegamento de avaliadores de desfecho</i>	Baixo	Citação: “Raters (research nurses, a physician, and a psychologist), who trained together to establish reliability , performed patient ratings”. Os autores comentaram sobre a garantia de confiabilidade no treinamento da medição dos desfechos.

XII. ANEXO

ANEXO 1



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	01
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	12
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	14
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	13
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Não se aplica
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	23
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	23
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	24

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	24
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	25
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	26
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	25
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	Não se aplica
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	Não se aplica
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	Não se aplica
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	Não se aplica
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	27
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	35
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	34
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	38
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Não se aplica
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Não se aplica
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	Não se aplica

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	50
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	54
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	57
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	07

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097