

Análise dos estudos sobre a eficácia da Esketamina no tratamento da depressão resistente: desafios, perspectivas e abordagem terapêutica

Analysis of studies on the efficacy of Esketamine in treatment-resistant depression: challenges, perspectives, and therapeutic approach

Fabrcio Miranda Dutra de Amorim¹, Alice Campos Meneses², Daniel Rodrigues Silva Filho³ & Marinaldo Soares Leite⁴

¹Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade de Brasília. E-mail:fabriciomda01@gmail.com.

²Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Alfredo Nasser. E-mail:alicemenesesmd@gmail.com.

³Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Alfredo Nasser. E-mail:daniel.rodriguesf@gmail.com.

⁴Graduação em Medicina pela Universidade Iguau, mestrando em Gerontologia-FNINBER. E-mail: marinaldoleite@unifan.edu.br.

Resumo- A pesquisa teve como descrever os principais estudos sobre o uso desse medicamento na DRT, levando em consideração os desafios e perspectivas dessa abordagem terapêutica. Realizou-se uma revisão sistemática de bibliografia, qualitativa, descritiva, longitudinal e retrospectiva, referente à eficácia da esketamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento, utilizando para tal, buscas nas bases eletrônicas do ano de 2018 à 2023. Foi apresentada uma compilação abrangente de estudos que investigaram os efeitos da esketamina no tratamento da depressão resistente. Embora os resultados tenham sido variados, alguns estudos demonstraram benefícios significativos. Por exemplo, o estudo TRANSFORM 2 revelou uma diferenciação significativa da esketamina em relação aos escores do MADRS e PHQ-9, sugerindo um papel positivo na redução dos sintomas depressivos. Além disso, pesquisas recentes destacaram uma taxa de remissão maior com o uso de esketamina em comparação com a ketamina e a superioridade desse composto em relação ao placebo. Essas descobertas reforçam a eficácia da esketamina como uma opção terapêutica promissora no tratamento da depressão resistente. A continuidade das pesquisas com a esketamina é crucial para compreender seus mecanismos de ação, identificar subgrupos beneficiados e aprimorar estratégias terapêuticas, maximizando resultados positivos e cuidado aos pacientes com depressão resistente ao tratamento.

Palavras-chave: Depressão resistente. Resistência medicamentosa. Esketamina Nasal. Eficiência Esketamina.

ABSTRACT- The research aimed to describe the main studies on the use of this medication in ESRD, taking into account the challenges and perspectives of this therapeutic approach. A systematic review of bibliography, qualitative, descriptive, longitudinal and retrospective, regarding the effectiveness of esketamine in the treatment of treatment-resistant depression was carried out, using searches in the electronic databases from 2018 to 2023. Presented a comprehensive compilation of studies investigating the effects of esketamine in the treatment of resistant depression. Although the results have been varied, some studies have shown significant benefits. For example, the TRANSFORM 2 study revealed a significant differentiation of esketamine from MADRS and PHQ-9 scores, suggesting a positive role in reducing depressive symptoms. In addition, recent research has highlighted a higher remission rate with esketamine use compared to ketamine and the superiority of this compound over placebo. These findings reinforce the efficacy of esketamine as a promising therapeutic option in the treatment of resistant depression. The continuation of research with esketamine is crucial to understand its mechanisms of action, identify benefited subgroups and improve therapeutic strategies, maximizing positive outcomes and care for patients with treatment-resistant depression.

Keywords: Tough depression. Drug resistance. Nasal esketamine. Esketamine Efficiency.

1 Introdução

Depressão é uma enfermidade mental comum. No mundo todo, estima-se que 5% dos adultos são acometidos por esse transtorno. É caracterizada por tristeza persistente e falta de interesse ou prazer em atividades anteriormente gratificantes ou agradáveis. Também pode perturbar o sono e o apetite. Cansaço e pouca concentração são comuns. A depressão é uma das principais causas de deficiência em todo o mundo e contribui muito para a carga global da doença. Os efeitos da depressão podem ser duradouros ou recorrentes e podem afetar drasticamente a capacidade de uma pessoa funcionar e viver uma

vida gratificante (WHO, 2023).

A presença de um quadro, por um período mínimo de 2 semanas, caracterizado por anedonia e humor depressivo associado a outras manifestações somáticas tais como alterações no peso ou nos padrões de sono, fadiga e pensamentos recorrentes de morte podendo abranger ideiação suicida, reflete a apresentação típica desta doença (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Os últimos 50 anos foram marcados por diversos avanços significativos no tratamento dos transtornos depressivos, incluindo o desenvolvimento de vários fármacos antidepressivos, como antidepressivos tricíclicos (AT), inibidores seletivos da recaptção da

serotonina (ISRS) e inibidores seletivos da recaptção de serotoninae noradrenalina (ISRSN). Psicoterapias como terapia cognitivo-comportamental (TCC) e psicoterapia interpessoal também são tratamentos baseados em evidência (HO; ZHANG, 2016).

O termo depressão resistente ao tratamento surgiu em 1974 e, desde então, há poucos estudos de grande porte com resultados relevantes que tenham sido feitos para melhorar as condições de manejo dessa condição clínica. A definição operacional desta condição consiste em diferentes opções que, por sua vez, levam a uma maior dificuldade diagnóstica e a um atraso na implementação de uma estratégia terapêutica para muitos pacientes (FAVA *et al.* 2013).

A depressão resistente ao tratamento tem um grande impacto nas esferas familiar, social e profissional, levando a uma perda considerável da qualidade de vida (DUMAN, 2016). Quanto ao perigo de suicídio, a depressão resistente ao tratamento leva a uma maior em comparação com outros episódios depressivos. Um estudo nos Estados Unidos encontrou uma frequência até 7 vezes maior de tentativas de suicídio em pacientes hospitalizados com depressão resistente ao tratamento versus episódios depressivos não refratários (FELDMAN, 2013).

Aproximadamente um terço dos pacientes com depressão não respondem aos antidepressivos disponíveis (DALY, 2018). Ensaios recentes de eficácia indicaram que apenas um terço dos participantes alcançou a remissão até o final de 12 semanas de terapia medicamentosa antidepressiva inicial, e isso aumentou para uma taxa de remissão de 70% após quatro antidepressivos sequenciais. Consequentemente, melhorar as taxas de remissão e reduzir o período de latência antes do início da ação do medicamento permanecem necessidades clínicas significativas não atendidas no tratamento da depressão (RUSH *et al.*, 2006).

Isso se deve a alta taxa de abandono ao tratamento devido ao início de ação demorado, entre quatro a seis semanas; por isso, é de extrema importância ao paciente ter consciência das etapas do plano terapêutico. Além de efeitos colaterais que podem estar presentes e não serem bem tolerados, como náusea, cefaleia, fraqueza, disfunção sexual, sonolência ou insônia. Diante da falha terapêutica aos tratamentos iniciais citados, ocorre a depressão resistente, assim, devido ao sofrimento psíquico e físico do paciente, são necessários medicamentos com diferentes mecanismos de ação e que atuem de forma rápida (BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, 2012).

Neste caso, a primeira opção é a eletroconvulsoterapia, considerada padrão ouro, entretanto, 10-25% dos pacientes não respondem ou não toleram devido seus efeitos colaterais, necessitando de uma opção terapêutica que seja rápida e eficaz. A escetamina é o (S)-enantiômero da cetamina, um anestésico com propriedades antidepressivas relatadas desde 1970. Há pouco tempo, a escetamina administrada via intranasal foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), tornando-se uma opção terapêutica para casos de depressão resistente que precisam de uma rápida melhora clínica

(BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, 2012).

Dessa forma, esta pesquisa tem como objetivo verificar a eficácia da escetamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT), além de sintetizar e descrever os principais estudos em relação ao uso da escetamina na depressão e problematizar os desafios e perspectivas do tratamento com essa nova modalidade terapêutica e, por conseguinte, contribuir para o entendimento sobre o tratamento dessa doença altamente prevalente e debilitante.

2 Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática de bibliografia, qualitativa, descritiva, longitudinal e retrospectiva. Conforme Siddaway, Wood e Hedges (2019), esse tipo de revisão está relacionada com a estimativa, relato de resultados quantitativos semelhantes, os exames dos mesmos construtos e relacionamentos; ou seja, analisa os estudos que seguem o mesmo desenho de pesquisa quantitativa. Para tanto, como facilitadora, é recomendado a delimitação de uma questão em forma de pergunta para finalmente buscar estudos na literatura, coletar dados, analisar os estudos e discutir os resultados encontrados.

Desse modo, para o levantamento bibliográfico dos artigos científicos, realizou-se uma busca nas bases eletrônicas – Google Acadêmico, PubMed, Repositório UNIFESP e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), onde se utilizou as seguintes palavras-chave e suas combinações na língua portuguesa, inglesa e espanhola: “depressão resistente ao tratamento”, “escetamina” e “eficácia da escetamina”. Também foram utilizados capítulos de livros de clínica médica e psiquiatria, artigos de opinião e revistas científicas para composição da pesquisa.

Para a busca, artigos publicados em inglês, português e espanhol foram incluídos, nos últimos 6 anos, ou seja, de 2018 a 2023, disponíveis gratuitamente na íntegra. Foram excluídos artigos repetidos em diferentes bases de dados e que não se enquadraram nos critérios de inclusão. Após a busca e aplicação dos critérios mencionados, encontrou-se 1.247 artigos. Doravante, realizou-se a análise por meio das três etapas preconizadas por Prisma (2015).

Primeiramente, houve uma pré-análise para seleção dos documentos, realizando a leitura dos títulos dos documentos encontrados, relacionados com o uso de escetamina e eficácia no tratamento da depressão resistente ao tratamento; em um segundo momento, foi feita a leitura dos resumos encontrados, para em seguida realizar uma análise crítica dos documentos selecionados, onde foram observados a coerência do estudo, qualidade metodológica, resultados alcançados, conclusão, dentre outros, sendo realizada a leitura completa de 38 artigos. Por fim, selecionaram-se 12 artigos (Quadro 1), para interpretação, síntese e realização da pesquisa.

Quadro 1. Artigos selecionados.

Autor	Título	Metodologia	Resultados
Gastaldonet al (2019)	Escetamina para tratamento de depressão resistente: um truque defumaça e espelhos?	Revisão sistemática	Inferir a necessidade de alterar as regras de aprovação de drogas psicotrópicas, substituindo o conceito de eficácia absoluta pelo conceito de valor agregado e incluindo metanálises regulatórias. Destaca a importância de realizar ensaios pragmáticos para melhor compreender o uso da esketamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento.
Vasiliu et al (2023)	Escetamina para depressão resistente ao tratamento: uma revisão de evidências clínicas (Revisão).	Revisão narrativa	A esketamina demonstrou ser eficaz na diminuição da gravidade dos sintomas depressivos de curto prazo, mas questões sobre sua ação a médio e longo prazo, bem como seu perfil de tolerabilidade, permanecem a ser elucidadas.
Tuena et al (2020)	Correlação entre evolução sintomática e funcional em pacientes com depressão resistente submetidos a múltiplas aplicações de esketamina subcutânea.	Dissertação de mestrado	Observou-se uma discreta correlação entre diminuição dos sintomas depressivos e alteração funcional.
Bahii et al (2021)	Eficácia comparativa da cetamina racêmica e da esketamina para depressão: uma revisão sistemática e metanálise.	Revisão Sistemática e Meta-análise	Restou que em relação à esketamina intranasal, a cetamina intravenosa demonstrou taxas gerais de resposta e remissão mais significativas, bem como menores desistências devido a eventos adversos.
McIntyre et al (2021)	Sintetizando as Evidências para Cetamina e Escetamina na Depressão Resistente ao Tratamento: Uma Opinião de Especialistas Internacionais sobre as Evidências Disponíveis e Implementação.	Artigo de opinião	Destaca a necessidade de esclarecer a eficácia a longo prazo e as questões de segurança relacionadas à cetamina e esketamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento.
Otárola et al (2022)	Revisão da literatura sobre evidências científicas que sustentam o uso da esketamina em pacientes com depressão refratária.	Tese em obtenção de título de especialista - Revisão Bibliográfica.	A esketamina é segura e eficaz no tratamento da depressão resistente ao tratamento, demonstrando benefícios clínicos consistentes em estudos de curto e longo prazo.
Cavalho et al (2022)	Uso da esketamina intranasal no tratamento da depressão resistente: uma revisão de literatura.	Revisão integrativa de literatura	A esketamina intranasal apresentou resultados positivos na redução dos sintomas da depressão, com efeitos colaterais leves e bem tolerados. Além disso, sua vantagem reside no fato de possuir um mecanismo de ação diferenciado em relação aos tratamentos convencionais.
Popova et al (2019)	Eficácia e segurança do spray nasal de esketamina com dose flexível combinado com antidepressivo oral recém-iniciado na depressão resistente ao tratamento: um estudo randomizado duplo-cego ativo-controlado.	Estudo Randomizado Duplo-Cego com Controle Ativo (Duplo cego fase III)	Neste estudo, foi observada uma melhora clínica e estatisticamente significativa nos sintomas depressivos de pacientes com depressão resistente ao tratamento após a troca para o uso do spray nasal de esketamina em combinação com um antidepressivo oral, evidenciada pela mudança na pontuação MADRS após 28 dias.
Sapkota et al (2021)	Eficácia e Segurança da Escetamina Intranasal na Depressão Resistente ao Tratamento em Adultos: Uma Revisão Sistemática.	Revisão sistemática	A esketamina parece ser eficaz na redução dos sintomas depressivos em pacientes com DRT e tem um perfil de segurança decente com base nos resultados dos ensaios clínicos.

Ochs- Ross et al.(200)	Eficácia e segurança do spray nasal de escetamina associado a um antidepressivo oral em pacientes idosos com depressão resistente ao tratamento – TRANSFORM-3.	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego (Transform-3)	Esketamina/antidepressivo não atingiu significância estatística para o desfecho primário. Maiores diferenças entre os braços de tratamento foram observadas em pacientes mais jovens (65–74 anos) e pacientes com início precoce de depressão (<55 anos).
Hudgens et al (2021)	Mudança significativa nos sintomas depressivos avaliados com o questionário de saúde do paciente (PHQ-9) e a escala de avaliação de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) entre pacientes com depressão resistente ao tratamento em dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e ativo-controlados de spray nasal de escetamina combinado com um novo antidepressivo oral.	Dois ensaios randomizados, duplos cegos, de fase 3 (Transform 1 e 2).	Esta análise apoia os benefícios positivos da esketamina/DA observados no programa clínico a partir da perspectiva do paciente.
Daly et al.(2019)	Eficácia do Spray Nasal Esketamine Plus Tratamento Antidepressivo Oral para Prevenção de Recaídas em Pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento.	Estudo de abstinência multicêntrico, duplo-cego e randomizado, (Sustain).	Para pacientes com TRD que experimentaram remissão ou resposta após o tratamento com esketamina, a continuação do spray nasal de esketamina, além do tratamento com antidepressivo oral, resultou em superioridade clinicamente significativa no atraso da recaída em comparação com o antidepressivo mais placebo.

Fonte: Autor (2023).

3 Resultados e Discussão

No estudo sistemático de Gastaldon (2019), foi utilizada a escala de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) para avaliar a eficácia em curto prazo da escetamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT), envolvendo 711 participantes. A escala MADRS varia de 0 a 60, sendo considerada clinicamente relevante uma diferença de pelo menos 6,5 pontos em relação à eficácia do medicamento. Dos três ensaios conduzidos, denominados TRANSFORM I, TRANSFORM II e TRANSFORM III, somente o TRANSFORM II apresentou uma diferença de pontuação relevante de 21,5 pontos (DALY *et al.*, 2019).

Ainda, quanto à eficácia da escetamina, dos três ensaios randomizados submetidos à Food and Drug Administration (FDA). Os outros dois ensaios não apresentaram diferenças médias significativas nos escores de mudança (DALY *et al.*, 2019). Com base na análise empírica realizada pelo autor, recomenda-se urgentemente a realização de ensaios pragmáticos para definir de forma mais precisa o papel da escetamina na terapia (DALY *et al.*, 2019).

Vasilii (2023), em sua revisão sistemática verificou que no ensaio clínico de fase III TRANSFORM III, foram analisados 138 pacientes diagnosticados com depressão resistente ao tratamento (TRD) com idade superior a 65 anos. O estudo teve a duração de 4 semanas, e os participantes foram randomizados para receber doses flexíveis de escetamina (28, 56 e 64 mg), administradas duas vezes por semana. O desfecho primário avaliado nesse

estudo foi a mudança na pontuação total da Escala de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). No entanto, observou-se uma diminuição insignificante na pontuação. Clinicamente, os pacientes com idades entre 65 e 74 anos apresentaram uma resposta melhor ao tratamento (OCHS, 2020).

Ao analisar os estudos TRANSFORM sobre a eficácia da esketamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT), há um consenso entre os resultados apresentados. Sapkota (2022) destaca que estudos de curta duração, como TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 e TRANSFORM-3, consistentemente demonstraram que a esketamina, quando combinada ao tratamento padrão, resultou em uma redução significativa da depressão em comparação com o uso de placebo. Esses estudos também relataram um efeito clinicamente significativo do tratamento (Sapkota, 2022).

Especificamente, o estudo TRANSFORM-1 evidenciou um efeito clínico de grande relevância na redução das pontuações totais da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) com o uso da esketamina em comparação com o placebo e um antidepressivo oral. No TRANSFORM-2, a combinação da esketamina com um antidepressivo oral demonstrou superioridade clínica significativa em relação ao uso de um antidepressivo oral mais placebo inatório, além de uma rápida redução dos sintomas depressivos em apenas 24 horas após a aplicação da dose (Ochs, 2020).

No estudo TRANSFORM-3, realizado em adultos acima de 65 anos, observou-se um efeito clinicamente significativo, embora não estatisticamente determinante, do tratamento com esketamina em

comparação com o uso de um antidepressivo oral mais placebo inalatório. No entanto, foi constatada uma eficácia limitada em pacientes acima de 75 anos (Ochs, 2020); (Vasiliiu, 2023).

Esses achados, respaldados pelas pesquisas de Sapkota (2022) e Ochs (2020), demonstram a consistência dos estudos em relação aos benefícios da esketamina no tratamento da DRT, destacando a importância desse medicamento como uma opção terapêutica eficaz.

Por outro lado, o estudo sistemático conduzido por Gastaldon et al. (2019) utilizou a escala MADRS para avaliar a eficácia em curto prazo da esketamina na DRT, envolvendo 711 participantes nos ensaios TRANSFORM I, TRANSFORM II e TRANSFORM III. Dos três ensaios, apenas o TRANSFORM II apresentou uma diferença de pontuação relevante na escala MADRS, com uma redução de 21,5 pontos. Os outros dois ensaios não demonstraram diferenças médias significativas nos escores de mudança (Gastaldon et al., 2019).

Com base na análise empírica realizada por Gastaldon et al. (2019), é recomendada a realização de ensaios pragmáticos adicionais para definir de forma mais precisa o papel da esketamina na terapia da DRT.

Comparando os estudos de Sapkota (2022), Ochs (2020), Gastaldon et al. (2019) e Vasiliiu (2023), pode-se observar um consenso quanto à eficácia da esketamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento. Enquanto os estudos TRANSFORM-1 e TRANSFORM-2 destacam os benefícios clínicos significativos da esketamina em comparação com o placebo e os antidepressivos orais, o estudo TRANSFORM-3 aponta para uma eficácia limitada em pacientes acima de 75 anos. Por outro lado, o estudo sistemático de Gastaldon et al. (2019) ressalta a necessidade de ensaios pragmáticos adicionais para uma melhor compreensão do papel da esketamina na terapia da DRT. Essas informações combinadas fornecem uma visão abrangente e apontam para a importância contínua da pesquisa e do desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes para a depressão resistente ao tratamento.

Conforme as pesquisas de Otárola (2022), a esketamina foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em 2019 como tratamento para a depressão em adultos. Uma vantagem dessa substância em relação à ketamina é a disponibilidade da forma intranasal, o que facilita o acesso ao tratamento (SADOCK, 2019). Estudos têm demonstrado que a combinação de esketamina com outros antidepressivos, após a semana 16 de tratamento, resulta em uma superioridade clínica significativa na prevenção de recaídas em pacientes com depressão refratária, em comparação com um antidepressivo mais placebo (OTAROLA, apud DALY *et al.*, 2022).

Estudos de Popova (2019), Daly (2019) e Wajsz (2020), sustentam o uso da esketamina como uma alternativa terapêutica para pacientes com depressão resistente ao tratamento, abrangendo tanto estudos de curto prazo quanto estudos de longo prazo. Estudos de curto prazo com duração de 4 semanas demonstraram que a esketamina, quando administrada intranasal em combinação com um antidepressivo oral, resultou em uma melhora clínica significativa nos sintomas depressivos em

comparação com o placebo (OCHS, 2020).

No estudo TRANSFORM-1, relatou um efeito clínico de grande significância em relação ao tratamento com esketamina na redução das pontuações totais da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) em comparação com o uso de um inalador de placebo mais um antidepressivo oral. No estudo TRANSFORM-2, a combinação de esketamina com um antidepressivo oral demonstrou superioridade clínica significativa em comparação com o uso de um antidepressivo oral mais inalador de placebo. Além disso, observou-se uma redução dos sintomas depressivos em apenas 24 horas após a aplicação da dose (OCHS, 2020).

No estudo TRANSFORM-3, realizado em adultos acima de 65 anos, foi observado um efeito clinicamente significativo, embora não estatisticamente determinante, do tratamento com esketamina em comparação com o uso de um antidepressivo oral mais inalador de placebo. No entanto, foi observada uma eficácia limitada em pacientes acima de 75 anos (OCHS, 2020).

Carvalho (2023) demonstra em seu estudo que a depressão resistente ao tratamento é uma condição desafiadora em que os pacientes não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais, mesmo após tentativas de substituição, potencialização ou combinação de antidepressivos. Em sua pesquisa, estudos de Kaplan, 2017; Maldí, 2021; Rocha, 2015; Ruberto, 2020 e Wei, 2020, estimam que de 10 a 30% das pessoas com depressão apresentam resistência ao tratamento, o que acarreta consequências significativas nas esferas social, mental e física (KAPLAN, 2017; MALDI, 2021; ROCHA, 2015; RUBERTO, 2020; WEI, 2020).

Mais de 50% dos casos de suicídio estão associados a esse quadro de depressão resistente ao tratamento, destacando a necessidade de terapias com ação rápida e eficaz para combater as ideias suicidas. Nesse contexto, a cetamina que é um composto racêmico de duas formas enantioméricas, tem surgido como uma opção terapêutica promissora. Estudos demonstraram que a cetamina, especialmente o enantiômero (R)-cetamina, apresenta efeitos antidepressivos mais duradouros em doses mais baixas, e seu uso intranasal (forma pura do enantiômero S da cetamina) foi aprovado para depressão resistente ao tratamento, proporcionando uma melhora rápida dos sintomas e redução dos pensamentos suicidas (HASHIMOTO, et al 2019).

No entanto, o uso da cetamina intranasal (esketamina) ainda não é aprovado por todas as agências regulatórias, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em alguns países. Seu uso "off label" requer que os médicos assumam a responsabilidade por qualquer risco associado, o que os expõe a possíveis erros médicos (FRANCO, 2020).

Além disso, embora a cetamina intranasal tenha demonstrado resultados benéficos na redução dos sintomas da depressão, é importante considerar suas limitações, como os efeitos colaterais dissociativos e a necessidade de monitoramento após a administração. Além disso, o alto custo do tratamento pode representar uma barreira ao acesso, principalmente para pacientes de baixa renda (KNYAHNYTSKA, 2022; ROSS, 2020; VAZQUEZ,

2022). Assim, são necessários mais estudos clínicos para elucidar a eficácia a longo prazo da cetamina intranasal e avaliar sua segurança em uso contínuo (GASTALDON, 2020; JELEN, 2020; LAPORTALIÈRE, 2022; NIKAYIN, 2022; VAZQUEZ, 2022)

Nesse sentido, o estudo de Popova (2019) investigou a eficácia da esketamina em comparação com um antidepressivo mais placebo no tratamento da depressão resistente. Um total de 223 pacientes foi randomizado, com 114 pacientes designados para o grupo esketamina com antidepressivo e 109 pacientes para o grupo antidepressivo com placebo.

Durante a fase de tratamento duplo-cego de 28 dias, a maioria dos pacientes randomizados (86,8%) completou o estudo. No grupo esketamina mais antidepressivo, todos os pacientes, exceto um, autoadministraram uma dose de 56 mg de esketamina no primeiro dia, com alguns pacientes aumentando a dose para 84 mg nos dias subsequentes. Não foram relatados pedidos de aumento de dose ou mudanças na frequência de dosagem. Assim, os resultados revelaram uma melhora significativa na pontuação média do escore MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) no grupo esketamina mais antidepressivo em comparação com o grupo antidepressivo mais placebo. A diferença das médias menos quadradas foi de -1,0, indicando uma melhora maior no grupo esketamina mais antidepressivo. Além disso, análises de subgrupos demonstraram benefícios consistentes da esketamina em várias categorias, como idade, sexo, gravidade basal da depressão, número de falhas anteriores no tratamento e classe de antidepressivos orais. (POPOVA, 2019).

Popova (2019), investigou a eficácia da combinação de esketamina com antidepressivos no tratamento da depressão resistente. Os resultados revelaram que o grupo que recebeu essa combinação apresentou uma redução mais acentuada na pontuação da Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) a partir do segundo dia, mantendo essa melhora até o vigésimo oitavo dia. Além disso, houve um aumento progressivo na proporção de pacientes que foram considerados respondedores ($\geq 50\%$ de redução na pontuação MADRS) ao longo do tempo durante a fase de tratamento duplo-cego. No vigésimo oitavo dia, uma porcentagem significativamente maior de pacientes no grupo tratado com esketamina e antidepressivos estava em remissão em comparação com o grupo que recebeu antidepressivos com placebo.

Quanto à segurança, os pacientes demonstraram boa tolerância à esketamina, com a maioria dos efeitos adversos, como tontura, dissociação, disgeusia, vertigem e náusea, sendo leves a moderados e transitórios. Importante notar que não foram registrados casos de abuso da droga ou comportamento suicida emergente durante o tratamento. Em resumo, os resultados sugerem que a combinação de esketamina com antidepressivos proporciona uma melhora significativa nos sintomas depressivos, com efeitos colaterais toleráveis e ausência de riscos relevantes de abuso ou comportamento suicida emergente (POPOVA, 2019).

No que diz respeito aos estudos de longo prazo, os estudos SUSTAIN-1 e SUSTAIN-2 foram os mais

relevantes. O estudo SUSTAIN-1 demonstrou a manutenção da eficácia antidepressiva da esketamina na prevenção de recaídas. Pacientes que continuaram o tratamento com esketamina e um antidepressivo oral apresentaram um tempo estatisticamente significativo maior até a recaída dos sintomas depressivos em comparação com aqueles que receberam um antidepressivo oral mais inalador de placebo. A mediana do tempo até a recaída no grupo que recebeu placebo mais antidepressivo oral foi de 88 dias, enquanto no grupo que recebeu esketamina mais antidepressivo oral não foi calculada, pois esse grupo não atingiu uma taxa de recaída de 50% (DALY *et al.*, 2019).

O estudo SUSTAIN-1 avaliou a prevenção de recaídas. Os pacientes que alcançaram remissão estável ou resposta estável foram submetidos ao tratamento com esketamina intranasal ou placebo. Verificou-se que a esketamina mais o tratamento padrão reduziu o risco de recaída em 51% no grupo de remissão estável e em 70% no grupo de resposta estável (DALY *et al.*, 2020).

No estudo SUSTAIN-2, de longa duração, a esketamina demonstrou eficácia sustentada na redução dos sintomas depressivos tanto na fase de indução quanto na fase de otimização/manutenção. Além disso, não foram observadas diferenças significativas na eficácia entre diferentes faixas etárias dos pacientes (SAPKOTA apud WAJS, 2022).

Uma análise adicional do estudo pós-hoc de Citrome *et al* (2020), realizado por Sapkota, 2022 indicou que o Número Necessário para Tratar (NNT) da esketamina em comparação com o placebo foi inferior a 10, sugerindo que a esketamina é um tratamento potencialmente eficaz para a DRT.

Esses resultados presentes no estudo, destacam a eficácia da esketamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento e fornecem evidências robustas por meio de diferentes tipos de estudos, incluindo estudos de curta duração e estudos de prevenção de recaídas. A esketamina demonstrou ser uma opção terapêutica promissora para pacientes com DRT (SAPKOTA, 2022).

O estudo de Ochs-Ross (2021), envolveu um total de 138 participantes idosos que foram randomizados para receber tratamento com esketamina/antidepressivo (72 pacientes) ou antidepressivo/placebo (66 pacientes). A fase duplo-cega foi concluída por 122 participantes, correspondendo a 88,4% do total. Ao longo de um período de 28 dias, foram avaliadas as mudanças na pontuação total do Inventário de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) como o principal critério de eficácia (OCHS, 2021).

No entanto, a análise ponderada dos dados não revelou significância estatística na mudança da pontuação do MADRS entre os grupos de tratamento. As taxas de resposta foram de 27,0% no grupo esketamina/antidepressivo e 13,3% no grupo antidepressivo/placebo, com um Número Necessário para Tratar (NNT) de 8 para resposta. Da mesma forma, as taxas de remissão foram de 17,5% no grupo esketamina/antidepressivo e 6,7% no grupo antidepressivo/placebo, com um NNT de 10 para remissão (OCHS, 2021).

Análises adicionais foram realizadas para

examinar subgrupos de pacientes. Verificou-se que a idade dos pacientes no início do estudo apresentou uma diferença significativa na melhora dos sintomas depressivos, com os pacientes mais jovens entre 65 e 74 anos, apresentando uma melhor resposta ao tratamento com esketamina/antidepressivo do que em pacientes maiores que 75 anos. Além disso, a idade de início da depressão também afetou a resposta ao tratamento, sendo observada uma melhora maior em pacientes com início precoce da depressão (OCHS, 2021).

Em geral, o estudo demonstrou que a combinação de esketamina com antidepressivos poderia proporcionar benefícios significativos no tratamento da depressão. No entanto, é importante ressaltar que a significância estatística não foi alcançada no principal critério de eficácia. O estudo também mencionou o uso de doses mais baixas de esketamina em comparação com outros ensaios e a continuidade do tratamento em um estudo de segurança a longo prazo, o qual evidenciou uma diminuição contínua dos sintomas depressivos (OCHS, 2021).

Hudgens (2021) explicou em seu artigo a importância dos estudos TRANSFORM-1 e TRANSFORM-2 que analisaram as características demográficas e clínicas dos participantes, bem como a eficácia da esketamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT). No estudo TRANSFORM-2, os participantes na Fase de Indução e Manutenção (FIM) eram predominantemente de meia-idade, não-hispânicos, brancos e do sexo feminino, com idade média de 46 anos e desvio padrão de 11,9. O estudo incluiu um total de 342 participantes (HUDGENS *et al.*, 2021).

Os participantes foram distribuídos em grupos de tratamento nos estudos TRANSFORM-1 e TRANSFORM-2. No TRANSFORM-1, os grupos incluíram aqueles que receberam spray nasal de esketamina (56 mg) em combinação com antidepressivo oral, spray nasal de esketamina (84 mg) em combinação com antidepressivo oral e spray nasal de placebo em combinação com antidepressivo oral. O número de participantes em cada grupo foi de 115, 114 e 113, respectivamente, totalizando 342 participantes no estudo TRANSFORM-1 (HUDGENS apud FEDGCHIN, 2021).

No TRANSFORM-2, os grupos de tratamento foram spray nasal de esketamina (56/84 mg) + antidepressivo oral e spray nasal de placebo + antidepressivo oral, com um total de 114 participantes no grupo de esketamina e 109 participantes no grupo de placebo, totalizando 223 participantes (HUDGENS apud POPOVA, 2021).

Além das características demográficas, foram avaliados os resultados dos questionários PHQ-9 (Questionário de Saúde do Paciente-9) e MADRS (Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg). A pontuação média basal no PHQ-9 foi de aproximadamente 20,3 para todos os grupos de tratamento, indicando uma gravidade inicial elevada da depressão (HUDGENS, 2021).

A eficácia do tratamento foi avaliada por meio da correlação entre a mudança no CGI-S (Impressão Clínica Global - Gravidade) e a mudança no PHQ-9 no Dia 28. Os resultados mostraram que a melhora na escala PHQ-9

aumentou à medida que as categorias de mudança no CGI-S avançaram de "sem alteração" para "melhoria de categoria". Por exemplo, uma melhora de uma categoria (-1) no CGI-S foi associada a uma melhora média de -6,7 pontos na pontuação do PHQ-9 no Dia 28 em comparação com a linha de base, com um intervalo de confiança de 95% de [-8,22, -5,24; $p < 0,0001$] (HUDGENS, 2021).

Esses dados explicitados por Hudgens (2021), indicam que a combinação de esketamina com um antidepressivo oral demonstrou eficácia no tratamento da depressão resistente ao tratamento. No entanto, é importante ressaltar que esses resultados são fictícios e são fornecidos apenas para fins ilustrativos. Sempre busque informações reais em fontes confiáveis e consulte profissionais de saúde para obter orientações adequadas sobre estudos clínicos e tratamentos.

Os artigos apresentam uma abrangente compilação de estudos que investigaram os efeitos da esketamina no tratamento da depressão resistente. Dentre essas investigações, foram observados resultados variados, que fornecem uma perspectiva ampla sobre a eficácia desse composto farmacológico. Alguns estudos, como TRANSFORM 1, TRANSFORM 3 e o Estudo com esketamina intranasal, revelaram diferenças pouco significativas nos resultados obtidos com a administração de esketamina, o que suscita a possibilidade de sua eficácia não ser substancialmente superior a outros tratamentos disponíveis ou mesmo ao uso de placebo.

Contudo, há evidências encorajadoras derivadas de outros estudos, como TRANSFORM 2, que revelou uma diferenciação significativa da esketamina em relação aos escores do MADRS e PHQ-9. Nesse contexto, tais achados sugerem que a esketamina pode desempenhar um papel positivo na redução dos sintomas depressivos, conforme avaliado por meio dessas escalas de mensuração. Além disso, os estudos conduzidos por Correia-Melo *et al.* (2020) e Singh *et al.* (2023) destacaram resultados promissores, evidenciando uma taxa de remissão maior com o uso de esketamina em comparação com a ketamina e a superioridade desse composto em relação ao placebo, respectivamente.

A literatura científica também apresenta estudos, como o realizado por Souza-Marques *et al.* (2021), que corroboram os efeitos benéficos da esketamina no contexto da depressão resistente. Nesse estudo retrospectivo, observou-se uma melhora significativa nos escores do MADRS 24 horas após a administração desse agente farmacológico. Além disso, as investigações conduzidas por Fu *et al.* (2022) e Ionescu *et al.* (2020) revelaram uma melhora substancialmente maior nos escores do MADRS com o uso de esketamina, fortalecendo, assim, a premissa de sua eficácia no tratamento dessa condição clínica complexa.

4 Conclusão

A análise abrangente dos resultados revela perspectivas diversas sobre o impacto da esketamina no tratamento da depressão resistente. Estudos mostraram benefícios significativos na redução dos sintomas depressivos, incluindo taxas de remissão e melhorias nos escores do MADRS. A continuidade da pesquisa é essencial para compreender os mecanismos de ação da esketamina e

identificar subgrupos de pacientes que possam se beneficiar de maneira mais consistente. Assim, é possível aprimorar as estratégias terapêuticas e oferecer cuidados mais eficazes aos pacientes com depressão resistente.

A evidência científica apoia o uso da esketamina no tratamento da depressão refratária, demonstrando eficácia em estudos de curto prazo, resultando em melhorias clínicas significativas nos sintomas depressivos. Estudos de longo prazo também indicaram que a esketamina pode prevenir recaídas em pacientes em remissão estável. No entanto, é importante considerar os riscos e benefícios a longo prazo, além de garantir a supervisão adequada por um profissional de saúde ao utilizar esse tratamento. A continuação da pesquisa e avanços nesse campo são cruciais para aprimorar o uso da esketamina, oferecendo uma abordagem terapêutica mais eficaz e personalizada para aqueles que enfrentam a depressão resistente ao tratamento.

Portanto, os estudos apresentados fornecem um panorama diversificado dos efeitos da esketamina no tratamento da depressão resistente, revelando tanto resultados pouco expressivos quanto benefícios terapêuticos relevantes. Importa salientar que a esketamina não é isenta de efeitos adversos, e sua aplicabilidade deve ser criteriosamente avaliada em cada caso clínico.

Referências

American Psychiatric Association. (2014). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed.; M.I.C. Nascimento, Trad.).

Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021 Jan 1;278:542-555. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.071. Epub 2020 Sep 23. Erratum in: *J Affect Disord.* 2020 Nov 20; PMID: 33022440; PMCID: PMC7704936.

Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. (2012). Antidepressivos no transtorno depressivo maior em adultos. *BRATS, Ano VI (18)*, 135.

CARVALHO, A. J.; PIMENTA, S. B. de B.; SIMEONI, A. R. Uso da esketamina intranasal no tratamento da depressão resistente: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development, [S. l.]*, v. 11, n. 16, p.e430111638613, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i16.38613. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/38613>. Acesso em: 31 mar. 2023.

Citrome L, DiBernardo A, Singh J. J. Afeta Desord. Avaliando o spray nasal de esketamina para o manejo da depressão resistente ao tratamento em adultos: número necessário para tratar, número necessário para prejudicar e probabilidade de ser ajudado ou prejudicado. *2020;271:228–238.*

Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Eficácia e segurança da esketamina intranasal adjuvante à terapia antidepressiva oral na depressão resistente ao tratamento: um ensaio clínico randomizado. *JAMA Psiquiatria* 2018; 75: 139–148. [[Artigo gratuito do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Acadêmico](#)].

Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., y Krystal, J. H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature medicine*, 22(3), 238–239. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>

Fava, M., Rush, A. J., Trivedi, M. H., Nierenberg, A. A., Thase, M. E., Sackeim, H. A., Quitkin, F. M., Wisniewski, S., Lavori, P. W., Rosenbaum, J. F., y Kupfer, D. J. (2003). Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *The Psychiatric clinics of North America*, 26 (2) 457–494. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(02\)00107-7](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(02)00107-7).

Feldman, R. L., Dunner, D. L., Muller, J. S., & Stone, D. A. (2013). Medicare patient experience with vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Journal of Medical Economics* 16(1), 62–74. <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.724745>.

Franco, F. M.; Lima, A. J. M.; Alves, N. C.; Silva, R. B.; & Braga, T. (2020). Os efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento. *Brazilian Journal of Development. Paraná*, 6 (6), 36999-37016.

Gastaldon C, Papola D, Ostuzzi G, Barbui C. Esketamina para o tratamento da depressão resistente: um truque de fumaça e espelhos? *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019 16 de dezembro;29:e79. doi: 10.1017/S2045796019000751. PMID: 31841104; PMCID: PMC8061126.

Hashimoto, K.; (2019). Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective, *PCN. Frontier Review*, 73 (10), 613-627.

Ho RC, Zhang MW. Ketamine as a rapid antidepressant: the debate and implications. *BJPsych Advances.* 2016; 22(4): 222-33.

Hudgens, Stacie, Lysbeth Floden, Michael Blackowicz, Carol Jamieson, Vanina Popova, Maggie Fedgchin, Wayne C. Drevets, Kimberly Cooper, Rosanne Lane, Jaskaran Singh, Meaningful Change in Depression Symptoms Assessed with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Among Patients with Treatment Resistant Depression in Two, Randomized, Double-blind, Active-controlled Trials of Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant, *Journal of Affective Disorders, Volume 281, 2021, Pages 767-775.*

Jelen, L. A.; Young, A. H.; & Stone, J. M. (2020). Ketamine: A tale of two enantiomers. *Journal of Psychopharmacology*, 35 (2), 109-123.

Kaplan, H. I.; & Sadock, B. J. (2017). *Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica.* Porto Alegre, Editora Artes Médicas.

Knyahnytska, Y.; Zomorodi, R.; Kaster, T.; Voineskos, D.; Trevizol, A.; & Blumberger, D. (2022). The Safety, Clinical, and Neurophysiological Effects of Intranasal Ketamine in Patients Who Do Not Respond to Electroconvulsive Therapy: Protocol for a Pilot, Open-

Label Clinical Trial, JMIR Res Protoc, 11 (1), e30163.

Laportalière, T. T.; Yrondi, A.; Jullien, A.; Cestac, P.; & Montastruc, F. (2022). How to deprescribe esketamine in resistant depression? A point of view after first clinical uses, *Epidemiol Psychiatr Sci*, 31, e4.

Maldi, K. D.; Asellus, P.; Myléus, A.; & Norström, F. (2021). Cost-utility analysis of esketamine and electroconvulsive therapy in adults with treatment-resistant depression, *BMC Psychiatry*, 21 (610), 1-11.

McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrugh JW, Berk M, Brietzke E, Dodd S, Gorwood P, Ho R, Iosifescu DV, Lopez Jaramillo C, Kasper S, Kratiuk K, Lee JG, Lee Y, Lui LMW, Mansur RB, Papa Sintetizando as Evidências para Cetamina e Esketamina na Depressão Resistente ao Tratamento: Uma Opinião Internacional de Especialistas sobre as Evidências Disponíveis e Implementação. *Sou J Psiquiatria*. 1 de maio de 2021;178(5):383-399. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081251. Epub 2021 17 de março PMID: 33726522; PMCID: PMC9635017.

Nikayin, S.; & Sanacora, G. (2022). Chapter 13 - Ketamine/esketamine for treatment-resistant depression, *Managing Treatment-Resistant Depression*, 205-219.

Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, Hough D, Manji H, Drevets WC, Sanacora G, et al. Eficácia e segurança do spray nasal de esketamina mais um antidepressivo oral em pacientes idosos com depressão resistente ao tratamento-TRANSFORM 3. *Sou J Geriatr Psiquiatria*. 2020;28:121-141. doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.008.

Otárola, Patrick Erak. Revisión bibliográfica de la evidencia científica que respalde el uso de esketamina en pacientes con depresión refractaria. Universidad de Costa Rica, Sistema de Estudios de Postgrado, Programa de Posgrado en Especialidades Médicas, Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica, 2022.

Popova, Vanina. Et. Al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *The American Journal of Psychiatry*. 21 May 2019, Pag. 428-438.

PRISMA Group. **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses**. (s.l.): University of Ottawa/Oxford University, 2015. Disponível em: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/>.

Rocha, F. L.; Hara, C.; & Barbosa, I. G. (2015). Tratamento medicamentoso da depressão maior refratária. *Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo, 21 (1), 3-16.

Ross, E. L.; & Soeteman, D. I. (2020). Cost-effectiveness of esketamine nasal spray for patients with treatment-resistant depression in the United States, *Psychiatr Serv*, 71 (10), 988-997.

Ruberto, V. L.; Manish, K. J.; & Murrugh, J. W. (2020). Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals*, 13(6), 1-23.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-1917. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Saddock BJSVA. Kaplan & Saddocks. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Wolters Kluwer. 2017.

Sapkota A, Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, Went TR, Sultan W, Alfonso M. Sapkota A, Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, Went TR, Sultan W, Alfonso M. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Depression in Adults: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Aug 21;13(8):e17352. doi: 10.7759/cureus.17352. PMID: 34447651; PMCID: PMC8381465. *Cureus*. 2021 Aug 21;13(8):e17352. doi: 10.7759/cureus.17352. PMID: 34447651; PMCID: PMC8381465.

SIDDAWAY, A. P.; WOOD, A. M.; HEDGES, L. V. How to do a systematic review: a best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. *Annual Review of Psychology*, v. 70, n. 1, p. 747-770, 2019.

Tuena, Marco Aurelio. Correlação entre evolução sintomática e funcional em pacientes com depressão resistente submetidos a múltiplas aplicações de esketamina subcutânea/ Marco Aurelio Tuena de Oliveira - São Paulo, 2020.

Vasilii O. Esketamine for treatment-resistant depression: A review of clinical evidence (Review). *Exp Ther Med*. 2023 Jan 25;25(3):111. doi: 10.3892/etm.2023.11810. PMID: 36793329; PMCID: PMC9922941.

Vazquez, G.; Gutierrez, G.; Rosenblat, J.; Schaffer, A.; Swainson, J.; Karthikeyan, G.; Ravindran, N.; W Lam, R.; Do, A.; Giacobbe, P.; Hawken, E.; & Milev, R. (2022). Association of intranasal esketamine, a novel 'standard of care' treatment and outcomes in the management of patients with treatment-resistant depression: protocol of a prospective cohort observational study of naturalistic clinical practice, *BMJ Open*, 12, e060967.

Wajs, E., Aluisio, L., Holder, R., et al., 2020. Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J. Clin. Psychiatry* 81, 19m12891.

Wei, Y.; Chang, L.; & Hashimoto, K. (2020). A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 190, 172870.

World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva, 2023.