



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA
FACULDADE DE MEDICINA**

IGOR SOUSA E SILVA PARENTE

**ESCETAMINA INTRANASAL NA TERAPIA DE TRATAMENTO DE
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E DEPRESSÃO RESISTENTE:
AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA, SEGURANÇA E IMPACTO SOCIAL**

**ALTAMIRA
2024**

IGOR SOUSA E SILVA PARENTE

**ESCETAMINA INTRANASAL NA TERAPIA DE TRATAMENTO DE TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR E DEPRESSÃO RESISTENTE: AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA,
SEGURANÇA E IMPACTO SOCIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Faculdade de Medicina da UFPA, Campus
de Altamira, como requisito parcial para
obtenção de grau de Bacharelado em
Medicina.

Orientador(a): Profa. Me. Ilka Lorena de
Oliveira Farias

Co-Orientador(a): Profa. Dra. Aline Andrade de
Sousa

ALTAMIRA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

P228e Parente, Igor Sousa E Silva.
Escetamina intranasal na terapia de tratamento de
transtorno depressivo maior e depressão resistente:
avaliação de eficácia, segurança e impacto social / Igor
Sousa E Silva Parente, . — 2024.
56 f. : il. color.

Orientador(a): Prof^a. MSc. Ilka Lorena de Oliveira Farias
Coorientação: Prof^a. Dra. Aline Andrade de Sousa
Trabalho de Conclusão (Graduação) - Universidade
Federal do Pará, Campus Universitário de Altamira,
Faculdade de Medicina, Altamira, 2024.

1. escetamina. 2. administração intranasal. 3.
transtorno depressivo maior. 4. transtorno depressivo
resistente ao tratamento. I. Título.

IGOR SOUSA E SILVA PARENTE

**ESCETAMINA INTRANASAL NA TERAPIA DE TRATAMENTO DE TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR E DEPRESSÃO RESISTENTE: AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA,
SEGURANÇA E IMPACTO SOCIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau de
Bacharelado em Medicina pela Universidade Federal do Pará

Aprovado em: ____/____/____

Conceito: _____

Banca examinadora

Profa. Me. Ilka Lorena de Oliveira Farias / Orientadora

Profa. Dra. Aline Andrade de Sousa / Co-Orientadora

Prof. Me. Kaio Vinicius Paiva Albarado / Universidade Federal do Pará

Prof. Dr. José Rogério Souza Monteiro / Universidade Federal do Pará

Dedico este trabalho aos meus pais, minha irmã, minha família e amigos. Mas, especialmente, a Inácia e Joaquim, meus avós e anjos da guarda, que tanto sonharam comigo e que, mesmo não estando mais neste plano, permanecem comigo em essência, pele e coração.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por sempre me guiar em toda a minha vida e ao longo desses anos de estudos. A fé me manteve são e me proporcionou conforto nos momentos de saudade e ansiedade.

Aos meus pais, Iara e Agnaldo, que nunca mediram esforços para que meus sonhos se tornassem realidade. Mesmo quando a medicina era apenas um sonho distante para mim, eles viam proximidade. Quando a vontade de desistir batia, eu encontrava afago e amor. Muitas vezes, pausaram seus próprios sonhos e fizeram de tudo para que minha irmã e eu tivéssemos um bom caminho. Sou muito grato, e se hoje estou nessa etapa do curso, que foi tão sonhada por nós, é graças a vocês.

À minha irmã, Ingrid, que sempre me apoiou e da qual sinto muito orgulho. A toda a minha família, avós, tios e primos, que me apoiaram em todos os processos deste caminho, desde o primeiro dia em que saí de casa para morar com alguns deles, quando era apenas um adolescente acanhado e cheio de medos em 2015. Sem tanto apoio longe de casa, não teria chegado até aqui.

Aos meus amigos, especialmente aos da faculdade, que vivenciam o processo dia a dia comigo e sabem o quão desafiador é essa jornada. Agradeço especialmente a Brenda e a Ana Paula, que desde o primeiro dia estiveram ao meu lado aqui em Altamira. Elas me apoiaram em momentos difíceis e em tantos outros momentos que eu não consigo imaginar ter passado sozinho.

Agradeço também a todos os meus professores, cuja dedicação e ensinamentos foram fundamentais para a minha formação. Em especial, gostaria de expressar minha gratidão à professora Ilka, que sempre se mostrou disponível para me orientar e inspirar ao longo do curso. Sua paixão pelo ensino, pelo SUS e seu comprometimento, além da crença em meu potencial, fizeram uma diferença significativa na minha trajetória acadêmica.

Agradeço também à professora Aline, por sua orientação e apoio ao longo deste trabalho. Sua expertise e dedicação foram essenciais para o desenvolvimento deste TCC. Além disso, gostaria de agradecer ao Dr. Rodrigo Zaupa, psiquiatra que me inspirou com o tema deste trabalho e que tem sido uma fonte de apoio na manutenção da minha saúde mental. Agradeço também à Psicóloga Vanessa Monteiro, cuja orientação e suporte têm sido essenciais para meu bem-estar

emocional. Sou grato por todos os ensinamentos e pelo apoio que recebi, que certamente me acompanharão em minha vida profissional e pessoal.

RESUMO

Os transtornos depressivos afetam milhões de pessoas mundialmente, sendo considerados uma das condições mais incapacitantes. Embora existam opções de tratamento terapêutico, aproximadamente metade dos pacientes não consegue alcançar uma remissão completa dos sintomas. O Transtorno Depressivo Maior (TDM), uma forma grave da depressão, muitas vezes resistente aos tratamentos convencionais, está associado a um alto risco de suicídio. Nesse cenário, a escetamina nasal surgiu como uma alternativa promissora. Assim, este estudo teve como objetivo geral analisar a eficácia, a segurança e o impacto social da escetamina intranasal como terapia no tratamento do Transtorno Depressivo Maior e da Depressão Resistente, utilizando a revisão integrativa como suporte metodológico. Esta pesquisa realizou uma revisão integrativa da literatura, com um recorte temporal de 2018 a 2023, através das bases de dados do Google Acadêmico, ScienceDirect, PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), usando os seguintes descritores: esketamine, intranasal administration, major depressive disorder e treatment-resistant depressive disorder. Quanto aos resultados, foi possível constatar que a escetamina oferece alívio rápido dos sintomas depressivos, diminuição do risco de recidivas e aceleração da recuperação em momentos de crise. No entanto, alguns efeitos colaterais, como a dissociação e o aumento da pressão arterial, foram frequentemente relatados, o que destaca a importância de um monitoramento cuidadoso, principalmente entre grupos vulneráveis, como idosos e pacientes com outras condições de saúde. A falta de estudos que integrem a escetamina com abordagens psicoterapêuticas levanta a necessidade de mais investigações sobre tratamentos combinados, que poderiam, potencialmente, melhorar os resultados. Além disso, ações não farmacológicas, como a musicoterapia, são indicadas como eficazes na redução de sintomas adversos. Um dos desafios é a acessibilidade ao tratamento, ou seja, o alto custo e a necessidade de supervisão clínica constante limitam o acesso de muitos pacientes, reforçando a necessidade de políticas públicas que promovam a equidade no tratamento. Portanto, conclui-se que, embora a escetamina intranasal represente um avanço importante no manejo dessas condições, seu uso requer monitoramento cuidadoso.

Palavras-chaves: escetamina; administração intranasal; transtorno depressivo maior; transtorno depressivo resistente ao tratamento.

ABSTRACT

Depressive disorders affect millions of people worldwide, being considered one of the most debilitating conditions. Although therapeutic treatment options are available, approximately half of patients fail to achieve complete remission of symptoms. Major Depressive Disorder (MDD), a severe form of depression that is often resistant to conventional treatments, is associated with a high risk of suicide. In this scenario, nasal esketamine has emerged as a promising alternative. Thus, this study had the general objective of analyzing the efficacy, safety and social impact of intranasal esketamine as a therapy in the treatment of Major Depressive Disorder and Treatment-resistant Depression, using the integrative review as methodological support. This research carried out an integrative literature review, with a time frame from 2018 to 2023, through the databases of Google Scholar, ScienceDirect, PubMed and Virtual Health Library (VHL), using the following descriptors: esketamine, intranasal administration, major depressive disorder and treatment-resistant depressive disorder. Regarding the results, it was possible to confirm that esketamine offers rapid relief from depressive symptoms, reduces the risk of relapses and accelerates recovery in times of crisis. However, some side effects, such as dissociation and increased blood pressure, were frequently reported, which highlights the importance of careful monitoring, especially among vulnerable groups, such as the elderly and patients with other health conditions. The lack of studies integrating esketamine with psychotherapeutic approaches raises the need for further research on combined treatments, which could potentially improve outcomes. In addition, non-pharmacological actions, such as music therapy, are indicated as effective in reducing adverse symptoms. One of the challenges is accessibility to treatment, in other words, the high cost and the need for constant clinical supervision limit access for many patients, reinforcing the need for public policies that promote equity in treatment. Therefore, it is concluded that, although intranasal esketamine represents an important advance in the management of these conditions, its use requires careful monitoring.

Keywords: esketamine; intranasal administration; major depressive disorder; treatment-resistant depressive disorder.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Dispositivo de spray nasal.....	20
Figura 2 – Fluxograma de resultados PRISMA	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Seleção dos estudos usados.....	29
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. JUSTIFICATIVA	13
3. OBJETIVOS	15
3.1 OBJETIVO GERAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. REFERENCIAL TEÓRICO	16
4.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO	16
4.2 ESCETAMINA INTRANASAL NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE	19
4.3 SEGURANÇA	22
4.4 IMPACTO SOCIAL E QUESTÕES DE ACESSO E CUSTO DA ESCETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO	22
5. MATERIAL E MÉTODOS	25
5.1 TIPOS DE PESQUISA	25
5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA	25
5.2.1 Critérios de inclusão	25
5.2.2 Critérios de exclusão	25
5.2.3 Seleção	26
5.3 PROCEDIMENTO DE COLETA DOS DADOS	26
5.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	27
5.5 ANÁLISE DOS DADOS	27
6. RESULTADOS	29
7. DISCUSSÃO	42
7.1 EFICÁCIA CLÍNICA	42
7.2 EFEITOS ADVERSOS	44
7.3 SEGURANÇA	45
7.4 IMPLICAÇÃO SOCIAL	46
7.4.1 Acessibilidade, custos e experiência do paciente	46
8. CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	51

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos afetam cerca de 264 milhões de pessoas mundialmente, sendo considerados uma das condições mais incapacitantes. Estes constituem uma das doenças incapacitantes mais comuns em todo o mundo. Todavia, mesmo que existam tratamentos eficazes para depressão, metade dos indivíduos não alcança remissão de sintomas, e cerca de dois terços requerem tratamentos subsequentes para que a remissão seja alcançada (Rybak *et al.*, 2021).

Nesse horizonte, desvela-se o Transtorno Depressivo Maior (TDM), um adoecimento que pode ser resistente/refratário e que, apesar dos avanços científicos, ainda não há total compreensão de sua etiologia. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) descreve o TDM como um acometimento com episódios depressivos com duração de pelo menos duas semanas que envolve, entre muitos outros sintomas, alterações de humor, interesses e prazeres (APA, 2014). Também se sabe que comportamento suicida é altamente prevalente entre pacientes com TDM, necessitando ainda mais de medidas minimizadoras dessa problemática (Orsolini *et al.*, 2020).

Os pensamentos recorrentes de morte, conhecidos como ideação suicida (SI), são um dos principais sintomas do Transtorno Depressivo Maior (TDM). Em 2010, 73% das tentativas de suicídio em indivíduos com TDM ocorreram durante um período depressivo mais intenso. Os tratamentos atuais para diminuir essa problemática, como antidepressivos, psicoterapia, terapia eletroconvulsiva e estimulação magnética transcraniana, não são rápidos nem eficazes para todos os indivíduos acometidos (Alario; Niciu, 2022).

Dos tratamentos mencionados, o uso da escetamina é um dos que têm sido utilizados. Esse medicamento, um enantiômero da cetamina racêmica, é antagonista do receptor N-metis-D-aspartato (NMDA) e infere-se que efetue efeitos antidepressivos rápidos por meio da sinalização aprimorada do glutamato. Em contrapartida, os antidepressivos típicos levam de semanas a meses para exercer sua eficácia máxima, enquanto a escetamina desempenha poder antidepressivo poucas horas após a administração, tornando-a distintamente adequada para tratar a ideação suicida aguda (Alario; Niciu, 2022).

Nesse viés, a escetamina nasal em spray, medicamento autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2020, tornou-se uma

viabilidade para as supracitadas problemáticas, pois apresenta ação quase imediata para tratar pacientes com depressão grave que já apresentaram falhas em tratamentos prévios ou estão em risco de suicídio (BRASIL, 2020).

Os antidepressivos atuais apresentam altas taxas de resposta parcial ou ausência de eficácia, além de um início de resposta lenta e duração limitada. Embora abordagens como a eletroconvulsoterapia (ECT) sejam mais eficazes, causam efeitos colaterais, como a amnésia retrógrada. O desenvolvimento de novos tratamentos depende de um entendimento mais profundo da fisiopatologia da depressão, que vai além do desequilíbrio monoaminérgico e inclui padrões neurocomportamentais e mecanismos complexos (Duman *et al.*, 2016).

Ademais, em um estudo clínico, por exemplo, a escetamina nasal demonstrou ter efeito antidepressivo rápido no início e relacionado à dose, com resposta persistindo por mais de 2 meses com uma frequência de dosagem mais baixa. Embora o mecanismo total de seu efeito antidepressivo ainda não seja conhecido, é admitida como uma terapia complementar para adultos que sofrem de depressão resistente a tratamentos convencionais (Daly *et al.*, 2017).

Considerando as características dos antidepressivos disponíveis, torna-se evidente a necessidade urgente de se estudar e descobrir novos medicamentos antidepressivos com início de ação mais rápida e maior eficácia. Isso é especialmente necessário para pacientes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior, visando minimizar os sintomas, a disfunção e o risco de suicídio. Portanto, a divulgação de estudos sobre a temática a nível nacional se torna vital para uma compreensão mais ampla do processo de descoberta e avaliação de novos fármacos psicotrópicos, como a escetamina nasal.

2. JUSTIFICATIVA

Os antidepressivos atuais muitas vezes apresentam respostas parciais ou ausência de eficácia. Apesar de a eletroconvulsoterapia (ECT) ser uma alternativa de tratamento com melhores resultados, seus efeitos colaterais, como a amnésia retrógrada, são significativos. Por isso, é preciso desenvolver novos tratamentos que superem essas limitações. Esse avanço depende de um entendimento mais profundo da fisiopatologia da depressão, o que envolve não apenas desequilíbrios químicos, mas também padrões neurocomportamentais complexos, tornando a pesquisa nesse campo essencial (Duman *et al.*, 2016).

Estudos científicos identificaram diversas anormalidades em pacientes com transtornos depressivos. Os neurotransmissores monoaminérgicos, como serotonina e dopamina, foram por muito tempo o foco sobre a origem desses transtornos. No entanto, pesquisas recentes revelam que os transtornos de humor são mais complexos, não se limitando a desequilíbrios de um único neurotransmissor. Agora, há uma compreensão mais ampla, incluindo padrões neurocomportamentais e mecanismos mais sofisticados que envolvem não apenas o sistema monoaminérgico, mas também redes neurais complexas (Duman *et al.*, 2016).

Assim, a revisão integrativa de literatura revela-se essencial na pesquisa científica, pois organiza e sintetiza criticamente os estudos sobre um tema, além de identificar lacunas que podem orientar novas investigações (Mendes; Silveira; Galvão, 2008). No caso da escetamina intranasal, essa abordagem é especialmente relevante, uma vez que a substância foi recentemente aprovada para tratar depressão resistente. Avaliar sua eficácia e segurança em diferentes contextos clínicos torna-se crucial para sua aplicação em larga escala.

Assim, a revisão integrativa da literatura permite sintetizar resultados de pesquisas já concluídas, oferecendo uma visão abrangente sobre o tema. Essa metodologia é valiosa por integrar evidências científicas de diferentes fontes, identificando lacunas e traçando novas direções de estudo. No caso da escetamina intranasal, a revisão é fundamental para avaliar a segurança e a eficácia do tratamento do Transtorno Depressivo Maior Resistente (TRD), considerando estudos realizados em diversos contextos clínicos e países (Sapkota *et al.*, 2021).

De maneira complementar, a revisão de literatura acerca da escetamina intranasal permite avaliar seu impacto social, especialmente em termos de qualidade

de vida dos pacientes. A resposta terapêutica rápida e a redução das hospitalizações, especialmente pelo risco de suicídio, são benefícios observados em ensaios clínicos (Daly *et al.*, 2019). A revisão integrativa ajuda a reunir esses dados e realiza uma análise mais completa das vantagens e limitações do uso da escetamina no manejo da depressão resistente.

Por fim, a revisão integrativa permite avaliar também a aceitação social e o impacto de tratamentos inovadores como a escetamina, com foco em preocupações como dependência e efeitos adversos. Estudos mostram desafios na aceitação do tratamento, destacando a importância de reunir pesquisas que analisem benefícios e riscos (Bozymski *et al.*, 2020). Diante disso, esta revisão busca responder à pergunta central: "Quais são os impactos do uso da escetamina intranasal no tratamento do Transtorno Depressivo Maior e Depressão Resistente, considerando sua eficácia clínica, segurança e implicação social?"

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a eficácia, segurança e impacto social da escetamina intranasal como terapia no tratamento do Transtorno Depressivo Maior e da Depressão Resistente, utilizando a revisão integrativa como suporte metodológico.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os estudos clínicos contemporâneos acerca da efetividade da escetamina intranasal no tratamento do Transtorno Depressivo Maior e da Depressão Resistente;
- Avaliar os potenciais efeitos danosos e a segurança associada ao uso da escetamina intranasal;
- Demonstrar o impacto social da implementação da escetamina intranasal como uma opção terapêutica.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) pode se manifestar em qualquer idade, mas frequentemente se torna mais evidente durante a puberdade. De acordo com o DSM-5, um episódio depressivo maior deve durar pelo menos duas semanas e apresentar sintomas característicos. No entanto, é importante questionar a adequação desse critério, considerando que a natureza do TDM pode variar amplamente entre os indivíduos. Esse transtorno, associado a uma alta taxa de mortalidade, é predominantemente impulsionado por suicídio (APA, 2014).

O suicídio é um fenômeno multifacetado, resultante da interação de fatores biológicos, psicológicos e ambientais. Pesquisas recentes indicam que os esquemas cognitivos, ou padrões de pensamento sobre si e a realidade, desempenham um papel central no comportamento suicida. Sentimentos como ser um fardo ou a exclusão social são frequentemente associados a conexões cerebrais anormais, especialmente no córtex pré-frontal e no sistema estriatal, áreas ligadas à regulação emocional e tomada de decisões. Essas alterações podem estar relacionadas à desregulação do neurotransmissor glutamato, que influencia diretamente a percepção de sofrimento e desesperança (Berardis *et al.*, 2018).

Apesar de uma vasta literatura que explora a fisiopatologia do TDM, a ausência de exames laboratoriais específicos para seu diagnóstico levanta questões sobre a eficácia das ferramentas atuais. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com sua hiperatividade associada a episódios depressivos, é frequentemente citado, mas a relação entre essa hiperatividade e o risco suicida, a depressão e as características psicóticas permanece vaga e pouco definida (APA, 2014).

Cabe ressaltar também que estudos moleculares têm revelado implicações de fatores periféricos, como variações genéticas e citocinas pró-inflamatórias. Todavia, a maneira como esses fatores interagem para influenciar o TDM ainda não é completamente compreendida. Ensaios científicos que utilizam ressonância magnética mostraram desequilíbrios neurológicos associados à regulação das emoções e à busca de recompensas em adultos com depressão maior. No entanto,

esses achados podem ser limitados pela falta de consenso sobre o papel exato desses desequilíbrios no desenvolvimento e na progressão do TDM (APA, 2014).

A variabilidade do curso do Transtorno Depressivo Maior é notável, evidenciada por algumas pessoas experimentando remissão rara dos sintomas, enquanto outras podem passar anos com poucos ou nenhum sintoma entre episódios leves. Essa variabilidade desafia a eficácia dos modelos atuais de diagnóstico e tratamento. A cronicidade dos sintomas depressivos frequentemente contribui para o desenvolvimento de transtornos de personalidade, ansiedade e abuso de substâncias, exacerbando a dificuldade de alcançar uma redução significativa dos sintomas com os tratamentos convencionais (APA, 2014).

Outrossim, a literatura atual e os métodos diagnósticos disponíveis para o TDM apresentam limitações substanciais, revelando a necessidade de uma abordagem mais crítica e integradora que possa capturar a complexidade e a diversidade do transtorno. A falta de ferramentas diagnósticas objetivas e a variabilidade no curso do TDM indicam que o entendimento atual do transtorno e suas formas de tratamento precisam ser reavaliados e aprimorados (APA, 2014).

Além disso, o TDM está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de condições como doenças cardíacas e acidente vascular cerebral e é o segundo principal contribuinte para doenças crônicas. Tanto a psicoterapia quanto a psicofarmacologia são eficazes no tratamento do TDM, contudo, 30% dos pacientes não apresentam remissão, mesmo após diversas tentativas de tratamento (Otte *et al.*, 2016).

Ainda do ponto de vista fisiopatológico, o TDM é multidimensional e é resultado de uma interação complexa entre elementos biológicos, comportamentais, psicossociais e culturais ao longo da vida do indivíduo. A hipótese monoaminérgica, derivada da descoberta inesperada de antidepressivos na década de 1950, postula que uma diminuição dos neurotransmissores nas sinapses neuronais desencadeia alterações de humor. Embora seja improvável que o Transtorno Depressivo Maior (TDM) seja simplesmente o resultado de um “desequilíbrio químico”, essa teoria é essencial para o desenvolvimento de medicamentos antidepressivos (Pitsillou *et al.*, 2020).

Assim, muitos dos antidepressivos atuais para o tratamento do TDM miram o sistema monoaminérgico, buscando aumentar a disponibilidade de neurotransmissores como a norepinefrina e a dopamina no cérebro. Contudo, apesar

dessa abordagem, a taxa de remissão frente aos antidepressivos clássicos que atuam sobre os sistemas monoaminérgicos está entre 40-60% em ensaios clínicos (Hasler, 2020).

Nesse contexto, para entender novas opções de tratamento, é essencial analisar o manejo atual do Transtorno Depressivo Maior (TDM) e da Depressão Resistente ao Tratamento (TRD). Os tratamentos convencionais envolvem, geralmente, antidepressivos clássicos, como os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e os Antidepressivos Tricíclicos (ATCs). Os ISRS, como fluoxetina e sertralina, aumentam a serotonina e são a primeira escolha por sua eficácia e segurança. Do mesmo modo, os ATCs, como amitriptilina, são eficazes, mas reservados para casos mais graves, devido aos maiores efeitos colaterais, como sedação e risco de overdose (Vos *et al.*, 2021).

Já a eletroconvulsoterapia (ECT) continua sendo um tratamento amplamente utilizado para depressão resistente, particularmente em pacientes que não respondem aos medicamentos supracitados ou em casos de depressão grave e com risco de suicídio. A ECT tem mostrado eficácia significativa na indução de remissão em pacientes com TDM e TRD, embora seja frequentemente associada a efeitos colaterais cognitivos, como amnésia retrógrada (Hariza *et al.*, 2023).

Além disso, a eletroconvulsoterapia (ECT) provoca mudanças temporárias no volume do hipocampo, uma parte importante do cérebro. Apesar de a razão exata dessas mudanças ainda não ser totalmente compreendida, acredita-se que o mesmo processo que causa o aumento do volume também seja responsável pelos efeitos colaterais cognitivos (Hariza *et al.*, 2023).

Estudos ainda sugerem que a ECT pode estimular tanto a neurogênese (crescimento de novos neurônios) quanto a morte celular, afetando áreas cerebrais importantes para a cognição. Por outro lado, o inchaço das células cerebrais (astrócitos) pode interferir na transmissão de sinais, o que prejudica a função neural. Esses efeitos, contudo, são frequentemente transitórios, e a ECT permanece uma opção viável para pacientes com quadros graves (Hariza *et al.*, 2023).

De acordo com as contribuições de Fu *et al.* (2020), a compreensão do TDM é indissociável da relação com o suicídio, sendo a prevalência da ideação suicida equivalente a 60% desses indivíduos. Ademais, o tempo entre a ideação e a tentativa suicida é muito curto, o que, impreterivelmente, destaca a necessidade de intervenção imediata, caracterizando-se como uma emergência psiquiátrica. Em adição, para que

haja maior assistência nas emergências supracitadas, a hospitalização pode ser uma alternativa para prevenir automutilações, embora seus benefícios, nesse contexto, sejam frequentemente temporários.

Ainda que os antidepressivos convencionais sejam eficazes no tratamento da sintomatologia depressiva, incluindo a ideação suicida, eles levam de 4 a 6 semanas para atingir seu efeito pleno, o que limita sua eficácia em situações de crise. Nesse contexto, a literatura indica que o spray nasal de escetamina pode suprir a necessidade de uma resposta rápida que os antidepressivos tradicionais não conseguem proporcionar, especialmente em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) e ideação suicida ativa (Fu *et al.*, 2020).

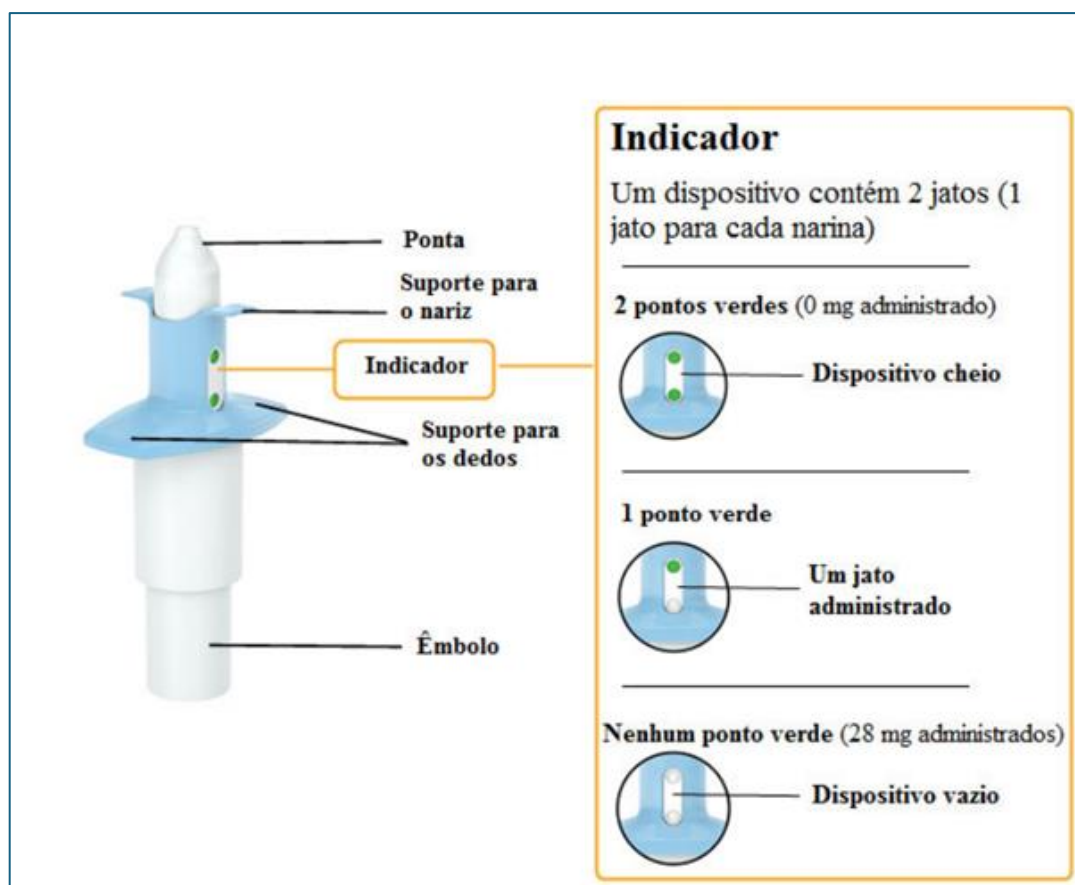
4.2 ESCETAMINA INTRANASAL NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE

Nesse viés, a escetamina tem se destacado no tratamento da depressão resistente devido ao seu mecanismo de ação distinto em comparação aos antidepressivos tradicionais. Enquanto os antidepressivos convencionais, como os (ISRS), atuam predominantemente no sistema serotoninérgico, a escetamina exerce sua ação principalmente através do sistema glutamatérgico.

Dessa forma, a escetamina antagoniza o receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), resultando em um aumento na liberação de glutamato e ativação dos receptores AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropano), o que promove a neuroplasticidade e a sinaptogênese. Essa abordagem inovadora permite uma resposta mais rápida nos sintomas depressivos, muitas vezes observada em questão de horas após a administração, contrastando com o tempo de latência de semanas dos antidepressivos tradicionais (Hess *et al.*, 2022; Arčan; Kouter; Paska, 2022).

Comercialmente, o cloridrato de escetamina intranasal (Spravato™) é fornecido em dispositivos de spray nasal de uso único, como mostrado na Figura 1:

Figura 1 – Dispositivo de spray nasal



Fonte: Janssen (2024, p. 10)

Pode-se analisar, na Figura 1, que esse dispositivo contém 200 µl de solução, com cada dispositivo liberando 28 mg de escetamina. O dispositivo apresenta um sistema indicador que informa o status da medicação, facilitando o controle para o paciente e o profissional de saúde (Swainson *et al.*, 2019).

No entanto, a administração de escetamina intranasal está sujeita a um sistema de distribuição restrito, o que limita o acesso ao tratamento e cria desafios logísticos, principalmente em locais com escassez de infraestrutura adequada para monitoramento de pacientes. A necessidade de supervisão em locais certificados por pelo menos duas horas após a administração, embora justificada por questões de segurança, pode restringir o uso da escetamina a contextos específicos, como grandes centros urbanos, limitando o alcance do tratamento em populações mais distantes (Swainson *et al.*, 2019).

Assim, esses cuidados podem parecer excessivamente complexos para alguns pacientes, afetando a adesão ao tratamento. Ainda que a escetamina tenha demonstrado eficácia clínica, especialmente em casos de depressão resistente, as barreiras de acessibilidade e a complexidade no uso do dispositivo exigem uma análise mais profunda. Existe a necessidade de investigar alternativas que possam simplificar o processo de administração sem comprometer a eficácia e a segurança, além de políticas que ampliem o acesso a esse tratamento inovador (Swainson *et al.*, 2019).

Em termos de farmacocinética, a escetamina apresenta características únicas que influenciam sua eficácia clínica. Após a administração intranasal, a escetamina é rapidamente absorvida, alcançando concentrações plasmáticas máximas em aproximadamente 20 a 40 minutos. Sua biodisponibilidade intranasal, em uma dose de 25mg, foi de 45%, o que é consideravelmente maior do que pela via oral. A distribuição da escetamina no organismo é ampla, e seu metabolismo ocorre principalmente no fígado, mediado pelas enzimas CYP2B6 e CYP3A4, resultando em metabólitos ativos que também contribuem para seus efeitos terapêuticos (Bozyski *et al.*, 2020).

Já no que tange à farmacodinâmica, a escetamina tem ação complexa e envolve múltiplos mecanismos. Além do antagonismo do receptor NMDA, a escetamina modula a atividade de outros neurotransmissores, incluindo dopamina e serotonina, o que pode contribuir para sua eficácia no alívio dos sintomas depressivos. Estudos recentes sugerem que a escetamina pode induzir mudanças epigenéticas que promovem a expressão de genes relacionados à plasticidade neuronal, reforçando ainda mais sua ação antidepressiva. Essa multifuncionalidade torna a escetamina uma opção valiosa no arsenal terapêutico contra a depressão resistente (Arčan; Kouter; Paska, 2022).

Por fim, a excreção da escetamina ocorre principalmente pelos rins (>78%) e pelas fezes (2%), com menos de 1% na forma inalterada. A escetamina passa por extenso metabolismo hepático, o que significa que indivíduos com insuficiência hepática podem apresentar um aumento de até 2 vezes na área sob a curva de concentração plasmática.

Além disso, a meia-vida da escetamina é relativamente curta, variando entre 7 e 12 horas, o que justifica a necessidade de administrações repetidas para manter níveis terapêuticos eficazes. A compreensão detalhada da farmacocinética e

farmacodinâmica da escetamina é crucial para otimizar seu uso clínico e minimizar potenciais efeitos adversos (Bozymski *et al.*, 2020).

4.3 SEGURANÇA

Vários estudos têm investigado a segurança da escetamina intranasal, indicando que os efeitos adversos mais comuns tendem a ser leves a moderados, ocorrendo geralmente durante ou logo após o tratamento e se resolvendo no mesmo dia. Em um estudo com 802 pacientes em tratamento com escetamina, acompanhados ao longo de um ano, foi observado que quase todos (90,1%) relataram pelo menos um efeito adverso durante o período da investigação (Swainson *et al.*, 2019).

Os efeitos colaterais agudos da escetamina são semelhantes aos observados com a cetamina racêmica. No entanto, a comparação direta entre a frequência desses efeitos é dificultada pela ausência de dados sistemáticos sobre os efeitos adversos da cetamina na literatura existente. Outra revisão sistemática recente sobre os efeitos colaterais da cetamina no tratamento da depressão revelou que efeitos colaterais agudos e transitórios são comuns, assim como acontece com a escetamina. Os efeitos adversos mais frequentes associados à cetamina incluem dor de cabeça, tontura, dissociação, visão turva, hipertensão transitória e ansiedade, sendo a ansiedade o efeito psiquiátrico mais comum (Swainson *et al.*, 2019).

Os autores dos estudos supracitados destacam uma lacuna significativa na literatura em relação aos dados sobre efeitos adversos associados a doses repetidas e ao tratamento prolongado com cetamina. Essa limitação deve ser levada em consideração ao avaliar a segurança e tolerabilidade da escetamina, sugerindo a necessidade de mais pesquisas para uma compreensão mais completa dos riscos associados ao seu uso prolongado (Swainson *et al.*, 2019).

4.4 IMPACTO SOCIAL E QUESTÕES DE ACESSO E CUSTO DA ESCETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Ball *et al.* (2023) destacam que barreiras como desigualdade racial e fatores socioeconômicos limitam o acesso a tratamentos de saúde mental. Essa realidade é particularmente relevante no Brasil, onde as disparidades raciais e socioeconômicas são marcantes.

No país, populações negras e pardas frequentemente enfrentam maiores dificuldades no acesso aos serviços de saúde mental, estando mais vulneráveis a lacunas no tratamento devido a fatores como disparidades regionais e possível discriminação (Mrejen; Hone; Rocha, 2022). Além disso, o estigma associado à saúde mental pode ser mais forte nessas comunidades, resultando em uma subutilização dos serviços disponíveis (Jilka *et al.*, 2021).

Ademais, a distância geográfica até os centros urbanos, onde os serviços de saúde mental são mais concentrados, representa um obstáculo significativo. Segundo Anderson-McEwen (2023), em seu estudo sobre as práticas de privilégio entre pais que acessam serviços de saúde mental para seus filhos adolescentes em Aotearoa/Nova Zelândia, os pais de origens privilegiadas estavam mais bem equipados para o aporte de serviços de saúde mental, indicando que o status socioeconômico influencia diretamente nesse acesso. Assim, mesmo que tratamentos inovadores, como a escetamina, estejam disponíveis, o alto custo e a ausência de cobertura pelos planos de saúde restringem ainda mais o alcance, perpetuando as desigualdades existentes.

Em dissonância ao exposto supracitado, mesmo que no início os custos sejam exacerbados, a escetamina intranasal, a longo prazo, mostrou-se eficaz em reduzir os custos hospitalares, especialmente em internações e emergências. No entanto, o aumento dos custos com atendimentos ambulatoriais levanta preocupações sobre a sustentabilidade econômica do tratamento. Além disso, o curto período de acompanhamento e o tamanho restrito da amostra limitam a generalização dos resultados, ressaltando a necessidade de estudos adicionais com maior robustez e duração mais extensa (Joshi *et al.*, 2023).

Em um estudo com 269 pacientes, Zhdanova *et al.*, (2023) observaram que quase 50% enfrentaram dificuldades no acesso à escetamina, com 38,7% dos pedidos rejeitados pelos planos de saúde e 14,5% abandonando o tratamento. Embora essa realidade não se aplique diretamente ao Brasil, é possível identificar que a falta de continuidade no tratamento afeta também populações vulneráveis no país, agravada pela dificuldade de acesso e pelo suporte social insuficiente.

Criticamente, é notório que as disparidades sociais são fatores estruturantes de iniquidades persistentes no uso de cuidados especializados. No Brasil, essas iniquidades são evidentes, refletindo séculos de desigualdade racial e econômica que continuam impactando o sistema de saúde. A ausência de acesso equitativo aos

cuidados de saúde mental não apenas perpetua ciclos de pobreza e exclusão social, mas também resulta em altas taxas de doenças mentais não tratadas, aumentando a carga sobre o sistema de saúde e a sociedade como um todo (WHO, 2014).

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 TIPOS DE PESQUISA

A revisão integrativa, segundo Souza, Silva e Carvalho (2010), é uma metodologia abrangente que inclui estudos experimentais e não-experimentais, combinando dados teóricos e empíricos para definir conceitos e revisar teorias. Esse tipo de pesquisa segue, criteriosamente, seis etapas: elaboração da pergunta, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica, discussão e apresentação dos resultados. Trata-se de uma ferramenta essencial para a síntese de pesquisas e a fundamentação da prática com base em evidências científicas.

Dessa forma, o presente estudo visou analisar a eficácia, segurança e impacto social da escetamina administrada por via nasal, utilizada no tratamento do Transtorno de Depressão Maior e/ou Depressão Resistente ao Tratamento.

5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Para esta revisão integrativa de literatura, foram definidos artigos científicos relevantes disponíveis nas bases de dados selecionadas. A amostra foi definida consoante os seguintes critérios:

5.2.1 Critérios de inclusão

Artigos publicados em periódicos científicos revisados por pares; estudos disponíveis eletronicamente entre os anos de 2018 e 2023; textos completos disponíveis em língua portuguesa e inglesa; estudos empíricos, de revisão de literatura integrativa e sistemática; conteúdos que abordam diretamente os aspectos relacionados à escetamina intranasal na terapia de tratamento de Transtorno Depressivo Maior e Depressão Resistente; avaliação de eficácia, segurança e impacto social.

5.2.2 Critérios de exclusão

Estudos duplicados, que não atendessem aos critérios de idioma e período de publicação, ou publicações que não estivessem diretamente relacionadas ao escopo

e objetivo desta revisão, bem como artigos provenientes de bases de dados com acesso restrito ou que fossem de revisão de literatura narrativa, foram excluídos.

5.2.3 Seleção

Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o *Medical Subject Headings* (MeSH) foram usados para selecionar os descritores que, combinados com os operadores booleanos “AND” e “OR”, formam as seguintes combinações: “Esketamine” AND “Intranasal Administration” AND (“Major depressive disorder” OR “Treatment-resistant depressive disorder”).

A seleção dos estudos foi realizada na leitura inicial com base nos títulos e resumos (1ª fase), seguida pela leitura integral dos textos para verificar a adesão aos critérios de inclusão (2ª fase). Esses critérios e estratégias foram empregados para identificar e selecionar os estudos pertinentes à revisão, a fim de garantir a representatividade e relevância para a questão de pesquisa.

5.3 PROCEDIMENTO DE COLETA DOS DADOS

As informações relacionadas à temática foram coletadas em fontes formais, diretamente ligadas a artigos publicados em periódicos de reconhecida idoneidade científica, disponíveis nas plataformas ScienceDirect, PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Google Acadêmico, nas línguas inglesa e portuguesa. A coleta de dados ocorreu entre julho e agosto de 2024.

A pesquisa considerou artigos científicos publicados entre 2018 e 2023, uma vez que a escetamina de administração intranasal foi aprovada para o tratamento da depressão resistente em 2019 (Zhdanova *et al.*, 2023). A inclusão de estudos a partir de 2018 foi estratégica para abranger tanto pesquisas que antecederam a aprovação da substância, fornecendo contexto sobre seu desenvolvimento e testes iniciais, quanto os estudos mais recentes que analisam sua eficácia, segurança e impacto social desde a introdução no uso clínico. Essa abordagem visa garantir uma visão abrangente sobre o tratamento.

A revisão integrativa da literatura foi elaborada de acordo com a estratégia PICO, que abrange os componentes População, Intervenção, Comparação e Desfecho (Santos; Pimenta; Nobre, 2007). No contexto deste estudo, os componentes incluíram pacientes com Transtorno Depressivo Maior ou Depressão Resistente ao

Tratamento (TRD) (P), o uso de escetamina intranasal como tratamento (I), o tratamento convencional para TDM ou TRD, como antidepressivos de primeira linha (inibidores de serotonina ou terapia eletroconvulsiva, por exemplo) (C), e os resultados relacionados à eficácia clínica, perfil de segurança e impacto social (O).

Após a realização das buscas nas bases de dados, os artigos foram transferidos para a plataforma Rayyan, desenvolvida pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI), que facilita a seleção de estudos para revisões sistemáticas. Nessa plataforma, foi realizada a checagem de duplicidade dos artigos e uma análise dos resumos. Após essa triagem, os artigos que atenderam aos critérios foram selecionados para leitura integral, visando à inclusão na revisão.

Para auxiliar na organização e elaboração da revisão, foi utilizada uma planilha no Microsoft Word para diagramar a análise comparativa e a síntese de revisões sistemáticas, integrativas e estudos empíricos, com base na busca de periódicos nas bases de dados mencionadas.

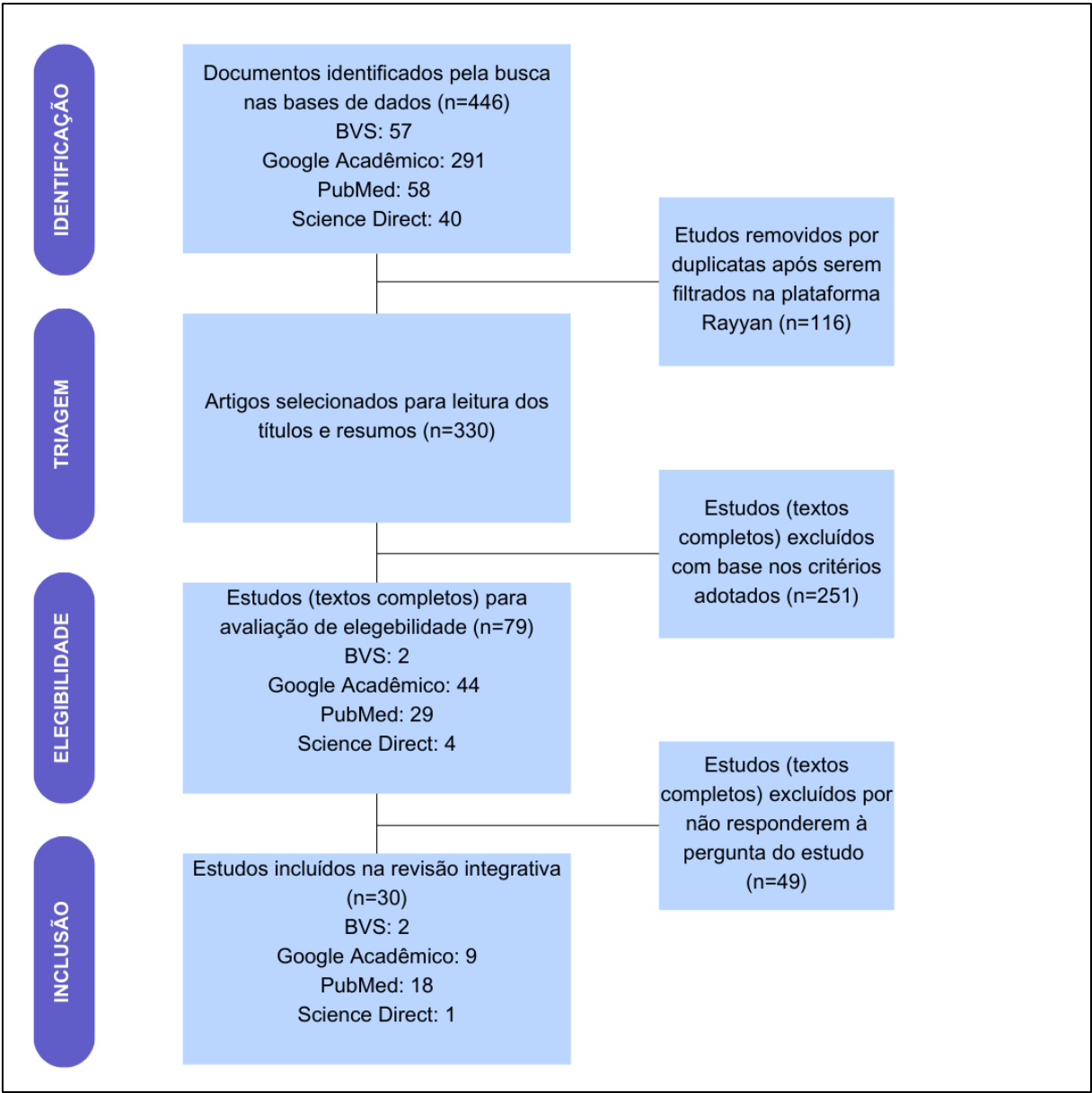
5.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Os dados foram extraídos dos artigos selecionados, incluindo informações sobre autor(es), ano de publicação, métodos utilizados, resultados principais e conclusões. Esses dados foram organizados na tabela do Word (MicrosoftTM) para facilitar a análise comparativa que contemplasse a pergunta norteadora. Os dados foram agrupados de acordo com temas, tendências ou similaridades identificadas nos estudos revisados.

5.5 ANÁLISE DOS DADOS

A interpretação dos resultados foi feita com base na sua relevância para a questão de pesquisa. Os resultados foram apresentados através do fluxograma (Figura 1), adaptado das recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page *et al.*, 2021). Os achados foram sintetizados para fornecer uma visão geral do tema e das tendências presentes na literatura revisada.

Figura 2 – Fluxograma de resultados PRISMA



Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, como demonstrado acima, foram selecionados 30 estudos no total, sendo 2 provenientes da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), 9 do Google Acadêmico, 18 do PubMed e 1 do ScienceDirect.

6. RESULTADOS

Quadro 1 – Seleção dos estudos usados

TÍTULO/ AUTOR/ANO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS	ANÁLISE CRÍTICA
US budget impact analysis of esketamine nasal spray in major depressive disorder with acute suicidal ideation/behavior (Voelker <i>et al.</i> , 2022)	Avaliar de modo orçamentário a introdução do spray nasal de escetamina em conjunto com antidepressivo oral para paciente com TDM e IS.	Estudo orçamentário	Houve um aumento no custo total após 3 anos de uso da escetamina. Custo total anual: \$32,988,247 para \$34,161,188. Custo por membro: \$0,02 no 1º ano, \$0,06 no 2º ano e \$0,10 no 3º ano. Redução de 25% no tempo de internação e 33% na taxa de readmissão em 30 dias,	A utilização terapêutica da escetamina aumentou os custos iniciais, mas a longo prazo reduziu despesas médicas, pois diminuiu o número de internação e readmissões.
Treatment Response With Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression Without Evidence of Early Response - Ibrahim (Turkoz <i>et al.</i> , 2021)	Avaliação da resposta do spray nasal de escetamina combinado com um antidepressivo oral em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento sem resposta precoce.	Análise post hoc agrupada de dois estudos de fase 3 e duplo-cegos	Em 28 dias de tratamento, a escetamina demonstrou maior taxa de resposta em comparação com placebo e em pacientes sem resposta precoce. Tratamento com escetamina (52,1% - 54,9%) Tratamento com placebo (42,4%-44,3%)	Mesmo para aqueles que não respondem de imediato, o tratamento com escetamina nasal é eficaz em pacientes com depressão resistente. Contudo, o estudo foi realizado em um reduzido grupo de pacientes, necessitando, assim, aumentar o esboço de pesquisa para a diversidade da prática clínica diária.

Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment (Dold; Bartova; Kasper, 2021)	Comparar o tratamento com spray nasal de escetamina e o uso de antipsicóticos de segunda geração (SGAs) no que tange a eficácia no manejo dos pacientes com TDM resistentes a antidepressivos.	Meta-análise	Em estudos clínicos randomizados controlados por placebo envolvendo 22 estudos com antipsicóticos de segunda geração (SGAs) e 3 estudos com escetamina intranasal, a escetamina demonstrou maior eficácia como tratamento adjuvante para depressão resistente em comparação com os SGAs (diferença média de 4,09 na escala MADRS em comparação com os SGAs, cuja diferença média é de 2,05).	A escetamina é mais eficaz que os antipsicóticos de segunda geração no tratamento da depressão resistente. Contudo, há limitações metodológicas, pois aspectos como segurança e qualidade de vida não foram explorados em profundidade, o que deve ser considerado na prática clínica.
The Efficacy and Safety of Intranasal Formulations of Ketamine and Esketamine for the Treatment of Major Depressive Disorder: A Systematic Review (Boudieu <i>et al.</i>, 2023)	Revisão e avaliação de literatura disponível acerca da eficácia e segurança das formulações intranasais de cetamina e escetamina no tratamento do TDM.	Revisão sistemática	A literatura demonstrou que, após 24 horas da administração, houve melhora significativa e rápida dos sintomas depressivos. Os efeitos adversos foram tontura, dissociação e aumento da pressão arterial, todos manejáveis.	A escetamina nasal é uma opção eficaz e rápida, sendo mais conveniente e menos invasiva que a intravenosa. Há a necessidade de mais dados sobre segurança a longo prazo, abuso e tolerabilidade.
The Effectiveness and Value of Esketamine for the Management of Treatment-Resistant Depression	Avaliação de eficácia e o valor econômico da escetamina no tratamento da Depressão Resistente ao	Revisão sistemática	Foi percebido melhora nos sintomas depressivos, em comparação ao placebo, quando a escetamina intranasal foi usada como antidepressivo de base.	O estudo demonstrou preocupação com o alto custo da escetamina, a falta de dados acerca da segurança e a ausência comparativa com outras terapias. É primordial, desse modo, mais estudos sobre sua viabilidade econômica.

(Agboola <i>et al.</i> , 2020)	Tratamento (TRD)		Houve redução do risco de recaída em 51% em pacientes que alcançaram remissão. No que tange aos custos por QALY, que mede o número de anos com qualidade de vida que se espera para uma pessoa, estes foram elevados, ultrapassando \$198.000, indicando uma negativa no aspecto custo-efetividade.	
Single, Fixed-Dose Intranasal Ketamine for Alleviation of Acute Suicidal Ideation: An Emergency Department, Trans-Diagnostic Approach: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Trial (Domany; McCullumSmith, 2022)	Aferição da viabilidade, tolerabilidade e eficácia de uma única dose de escetamina intranasal para avaliar a ideação suicida aguda em pacientes de alto risco suicida em um pronto-socorro.	Ensaio clínico	Houve remissão da ideação suicida de 80% dos pacientes em 4 horas após administração, em contraste com apenas 33% no grupo placebo. Além disso, destacou-se melhora sintomática e uma tendência de redução no tempo de internação.	O estudo evidencia redução rápida da ideação suicida e de sintomas depressivos em pacientes de pronto-socorro. Há limitações no que tange pequena amostra, falta de seguimento a longo prazo e necessidade de mais estudos acerca de segurança e eficácia. Além disso, a biodisponibilidade pode ter afetado os resultados.
Safety concerns on the abuse potential of esketamine: Multidimensional analysis of a new	Avaliação do potencial abuso da escetamina após sua	Análise multidimensional de dados pré-autorização e pós-comercialização	Houve evidências de efeitos antidepressivos rápidos. Contudo, o aparecimento de efeitos adversos se fez presente, entre eles: dissociação, sedação,	O estudo discute sobre os riscos do abuso da escetamina, chamando a atenção para o risco de dependência com o uso prolongado. Embora os efeitos colaterais já sejam bem documentados, questões sociais como a possível ligação com

anti-depressive drug on the market (Baudot <i>et al.</i> , 2022)	liberação no mercado.	(ensaios clínicos e farmacovigilância)	euforia e alucinações. Casos de abuso, tolerância e dependência foram identificados, reforçando a necessidade de monitoramento rigoroso	transtornos por uso de substâncias exigem mais investigação. A pesquisa reforça a necessidade de uma supervisão médica constante e cuidadosa durante o tratamento.
Safety and Tolerability of Concomitant Intranasal Esketamine Treatment With Irreversible Nonselective MAOIs: A Case Series (Wallner <i>et al.</i> , 2023)	Avaliar a segurança e tolerabilidade do uso de escetamina intranasal e inibidores irreversíveis da MAO, concomitante em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento.	Relato de caso	Tratamento bem tolerado por três pacientes, sem aumentos significativos na pressão arterial após várias sessões.	Há a sugestão de que escetamina intranasal pode ser usada com segurança em combinação com MAOIs (inibidores da monoamina oxidase). No entanto, mais dados são necessários para avaliar a segurança em populações maiores e mais diversas.
Role of Ketamine in the Treatment of Psychiatric Disorders (Derakhshanian <i>et al.</i> , 2021)	Avaliação do uso da escetamina intranasal no tratamento da TRD e suas implicações	Revisão e meta-análise de estudos clínicos e preclínicos	Houve eficácia em reduzir sintomas em pacientes com TRD, com efeitos rápidos e melhora do quadro suicida. Eventos adversos comuns incluíram tontura, cefaleia e dissociação.	A escetamina é uma intervenção promissora. Sua aplicação deve ser monitorada devido ao risco de abuso e de efeitos adversos, exigindo acompanhamento próximo do paciente.

Reconsidering Dissociation as a Predictor of Antidepressant Efficacy for Esketamine (Mathai <i>et al.</i>, 2023)	Evidenciar a relação entre a dissociação causada pela escetamina e sua eficácia no tratamento da TRD.	Análise de ensaios clínicos (TRANSFORM-1 e TRANSFORM-2)	A análise não relaciona evidências de que a dissociação prediz a eficácia da escetamina. Contudo, houve uma pequena relação inicial entre maior dissociação e melhora rápida na escala MADRS.	Embora a dissociação tenha sido comum, ela não está diretamente ligada à eficácia antidepressiva da escetamina. Isso questiona a ideia de que os efeitos dissociativos mediam os benefícios terapêuticos, destacando a necessidade de entender melhor as experiências subjetivas dos pacientes durante o tratamento.
Population Pharmacokinetics of Esketamine Nasal Spray and its Metabolite Noreketamine in Healthy Subjects and Patients with Treatment-Resistant Depression (Perez-Ruixo <i>et al.</i>, 2021)	Caracterizar a farmacocinética populacional da escetamina e seu metabólito em pacientes com TRD e indivíduos saudáveis.	Estudo clínico	A biodisponibilidade da escetamina intranasal foi de 54% para a dose de 56mg, com rápida absorção e eliminação sem acúmulo no corpo. A eliminação da escetamina, de acordo com o estudo, é influenciada por fatores como idade, etnia e fluxo hepático. Pacientes idosos e asiáticos apresentaram maior exposição ao fármaco.	O estudo explora a farmacocinética da escetamina, mostrando a necessidade de ajustes de dose para alguns grupos, como asiáticos e idosos. Embora a determinação e a eliminação sejam adequadas, a variabilidade entre os subgrupos exige mais pesquisas para garantir a segurança e a eficácia a longo prazo. A discussão sobre o impacto social, incluindo questões como potencial de abuso e acessibilidade, é limitada.
Pharmacological Strategies for Suicide Prevention Based on the Social Pain Model (Rajkumar, 2022)	Buscar estratégias farmacológicas para a prevenção do suicídio com base no modelo da dor social e investigar o papel de agentes como a escetamina.	Revisão de escopo	A escetamina demonstrou eficácia na rápida redução da ideação suicida, possivelmente atuando sobre o sistema glutamatérgico e em áreas ligadas à "dor social" — conceito que se refere ao sofrimento psicológico causado por exclusão, isolamento ou perdas sociais.	A escetamina representa uma abordagem promissora para a prevenção do suicídio, especialmente em casos da "dor social", ao atuar na modulação do sistema glutamatérgico. No entanto, questões como o potencial de abuso e a falta de estudos sobre o seu impacto social a longo prazo limitam a sua aplicação em larga escala.

			Esse efeito de modulação de dor social pode ser fundamental para sua eficácia em pacientes que enfrentam sofrimento emocional intenso.	
Managing Esketamine Treatment Frequency Toward Successful Outcomes: Analysis of Phase 3 Data (Nijs <i>et al.</i> , 2020)	Avaliar o impacto da alteração na frequência do tratamento com escetamina nasal na manutenção dos resultados clínicos em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento.	Análise de dados de fase 3 (SUSTAIN-2)	A redução da frequência do tratamento para semanal ou quinzenal manteve os benefícios clínicos em 76% dos pacientes, enquanto 47% apresentaram melhora ao aumentar a frequência devido à piora dos sintomas. A individualização da frequência do tratamento mostrou-se eficaz na otimização dos resultados.	É demonstrado que ajustes individualizados na frequência do tratamento com escetamina nasal são eficazes para manter a remissão dos sintomas, mas ressalta-se a necessidade de monitoramento contínuo e avaliação constante das respostas. A variabilidade nas reações reforça a importância de adaptar a dose e a frequência, além de considerar os efeitos adversos e o impacto social a longo prazo
Managing Dissociative Symptoms Following the Use of Esketamine Nasal Spray: A Case Report (Pereira <i>et al.</i> , 2021)	Exposição de um caso clínico de sintomas dissociativos após o uso da escetamina nasal e a sugestão de uma abordagem não medicamentosa para manejar esses sintomas.	Relato de caso clínico	Um paciente com Depressão Resistente ao Tratamento apresentou episódios de dissociação após o uso de escetamina nasal. A intervenção com música e apoio psicológico proporcionou o rompimento dos sintomas dissociativos. Logo, a dissociação foi reduzida após a escuta de música, o que diminuiu a ansiedade e a confusão.	Estratégias não farmacológicas, como a escuta de música, podem ajudar a reduzir os sintomas dissociativos associados ao uso de escetamina. No entanto, trata-se de um único caso, e mais pesquisas são necessárias para confirmar a eficácia dessa abordagem em uma população maior. Além disso, o impacto social e os efeitos a longo prazo da escetamina, particularmente no que diz respeito à dissociação, ainda precisa ser explorado.

Long-Term Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Systematic Review (Capuzzi <i>et al.</i> , 2021)	Revisão de dados sobre a eficácia da escetamina intranasal a longo prazo no tratamento do TRD.	Revisão sistemática	A escetamina demonstrou eficácia sustentada na prevenção de recidivas em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento (TRD) após uma fase de indução de 4 semanas, com melhoria contínua dos sintomas depressivos. No entanto, os efeitos antidepressivos após a descontinuação do tratamento mostraram-se inconsistentes, e o risco de recaída aumentou após a interrupção.	A continuidade terapêutica com escetamina mantém os resultados, mas sua descontinuação pode causar recaídas, sugerindo a necessidade de tratamento prolongado e levantando preocupações sobre segurança e dependência.
Ketamine for Suicidality: An Umbrella Review (Shamabadi; Ahmadzade; Hasanzadeh, 2022)	Avaliação das revisões acerca do uso da cetamina e escetamina.	Revisão sistemática	Dos 27 estudos incluídos, a cetamina demonstrou eficácia na redução da ideação suicida a curto prazo, com a escetamina sendo eficaz em 5 dos 9 estudos que foram investigados. Efeitos adversos, como aumento da pressão arterial, dissociação e náusea, foram frequentes, mas leves e manejáveis.	O estudo ressalta que, embora a cetamina e a escetamina apresentem resultados promissores no tratamento da suicidabilidade, muitos estudos têm baixa qualidade metodológica e há uma escassez de dados sobre os efeitos a longo prazo. O impacto social e o risco de abuso também permanecem nas áreas de preocupação que exigem mais investigação no futuro.
Adjunctive Intranasal Esketamine for Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Randomized Double-Blind Controlled-Placebo Studies (Zheng <i>et al.</i> , 2020)	Revisar sistematicamente estudos que examinam eficácia, segurança e tolerabilidade da escetamina intranasal como tratamento do	Revisão sistemática	A escetamina intranasal demonstrou uma resposta antidepressiva rápida, com resultados observáveis em até 2 horas após a administração e efeitos que podem durar até 28 dias. A escetamina foi mais eficaz do que o placebo, alcançando remissão em 41,4% dos pacientes. No entanto, a taxa de	A escetamina intranasal oferece uma solução promissora para pacientes com depressão resistente, principalmente devido ao seu rápido efeito antidepressivo. No entanto, os efeitos adversos, como dissociação e elevação da pressão arterial, continuam a representar desafios que exigem monitoramento constante. Além disso, o potencial de abuso e o impacto social do tratamento são áreas que ainda precisam de mais estudos.

	Transtorno Depressivo Maior.		descontinuação devido à intolerabilidade foi significativamente maior no grupo da escetamina.	
Comparability of Blinded Remote and Site-Based Assessments of Response to Adjunctive Esketamine or Placebo Nasal Spray in Patients with Treatment Resistant Depression (Targum <i>et al.</i> , 2019)	Avaliar a comparabilidade das avaliações de resposta ao tratamento com escetamina feitas de forma remota e presencial, em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento.	Estudo clínico	O estudo mostrou que as avaliações remotas e presenciais dos sintomas depressivos foram comparáveis, com alta correlação nos escores MADRS. A escetamina demonstrou uma redução significativa dos sintomas em até 2 horas após a administração, com efeitos adversos, como dissociação, relatados em 21,4% dos pacientes.	É reforçada a eficácia da escetamina no tratamento da Depressão Resistente ao Tratamento (TRD), mas destaca os desafios relacionados à dissociação e outros efeitos adversos. Além disso, a alta comparabilidade entre as avaliações remotas e presenciais abre novas oportunidades para estudos clínicos descentralizados.
Cardiac Safety of Esketamine Nasal Spray in Treatment-Resistant Depression: Results from the Clinical Development Program (Doherty <i>et al.</i> , 2020)	Avaliar, em paciente com Depressão Resistente ao Tratamento (TRD) a segurança cardiovascular do uso da escetamina intranasal.	Estudo clínico	A escetamina mostrou efeitos transitórios de elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca logo após a administração, embora esses efeitos tenham sido geralmente leves e não tenham resultado em eventos cardiovasculares graves. Os picos de pressão arterial foram observados 40 minutos após a dose, com retorno aos níveis normais em 1,5 hora.	O estudo concluiu que a escetamina intranasal é segura em termos cardiovasculares para a maioria dos pacientes com TRD, desde que monitorados adequadamente. No entanto, são necessários estudos de longo prazo para avaliar os efeitos cardiovasculares contínuos em pacientes com condições preexistentes.

Effects of Esketamine on Patient-Reported Outcomes in Major Depressive Disorder with Active Suicidal Ideation (Jamieson <i>et al.</i> , 2023)	Avaliação do impacto da escetamina intranasal nos pacientes com Transtorno Depressivo Maior (MDD) e ideação suicida ativa.	Análise combinada de dois estudos clínicos de fase 3 (ASPIRE I e ASPIRE II)	A escetamina mostrou uma melhoria significativa na Escala de Beck (BDI), que avalia a gravidade dos sintomas depressivos, e no QLDS, que mede a qualidade de vida relacionada à depressão. Além disso, a Escala de Desesperança de Beck (BHS) demonstrou uma redução importante na sensação de desesperança, que está fortemente associada à ideação suicida.	A escetamina intranasal mostrou-se promissora na melhora dos sintomas depressivos, na qualidade de vida e na redução da desesperança, especialmente em pacientes com ideação suicida. No entanto, os efeitos adversos dissociativos e o alto custo do tratamento continuam sendo desafios. A Escala de Desesperança de Beck (BHS) é uma ferramenta útil para monitorar o risco suicida, mas o impacto social a longo prazo ainda necessita de mais estudos.
Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression (Fedgchin <i>et al.</i> , 2019)	Avaliar a eficácia e segurança da escetamina intranasal combinada com um novo antidepressivo oral em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento.	Estudo clínico	A escetamina, quando administrada junto com um antidepressivo oral, demonstrou uma melhoria significativa dos sintomas depressivos em comparação com o placebo. A redução nas pontuações da escala MADRS foi considerada clinicamente relevante. Os efeitos adversos mais comuns incluíram náusea, dissociação e tontura.	O estudo reforça o potencial da escetamina como um antidepressivo de ação rápida em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento. Todavia, os efeitos adversos, especialmente a dissociação, mantêm uma preocupação, exigindo monitoramento cuidadoso. Além disso, as questões sociais relacionadas ao acesso e ao alto custo do tratamento são relevantes, podendo limitar o uso amplo do medicamento.
Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in	Avaliar a eficácia e segurança da escetamina intranasal em combinação com um novo antidepressivo	Estudo clínico	A escetamina intranasal, em doses flexíveis (56 mg ou 84 mg), demonstrou uma redução significativa nas pontuações da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) em	O estudo comprovou a eficácia rápida da escetamina intranasal no tratamento da depressão resistente, proporcionando alívio dos sintomas depressivos em menos de um mês. No entanto, os efeitos colaterais, como dissociação, ainda levantam preocupações de segurança.

Treatment-Resistant Depression (Popova <i>et al.</i> , 2019)	oral em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento (TRD).		comparação com o placebo. A melhora nos sintomas depressivos foi observada dentro de 24 horas, com efeitos adversos, como dissociação e náusea.	
Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide (Canuso <i>et al.</i> , 2018)	Avaliar a eficácia e segurança da escetamina intranasal na redução rápida dos sintomas depressivos e ideação suicida.	Estudo clínico	A escetamina intranasal (84 mg) foi comprovada em uma redução significativa dos sintomas depressivos e da ideação suicida em comparação com o placebo, com melhorias observadas já 4 horas após a primeira dose. Os efeitos adversos mais comuns foram dissociação, náusea e tontura.	A escetamina intranasal mostrou-se eficaz na redução rápida dos sintomas depressivos e da ideação suicida, especialmente em pacientes com risco de suicídio. No entanto, os efeitos dissociativos e o impacto na pressão arterial requerem um monitoramento cuidadoso.
Esketamine: New Hope for the Treatment of Treatment-Resistant Depression (Salahudeen; Wright; Peterson, 2020)	Avaliar a eficácia e segurança da escetamina intranasal no tratamento de Depressão Resistente ao Tratamento (TRD).	Revisão de estudos clínicos	A escetamina intranasal demonstrou uma rápida redução dos sintomas depressivos, com boa biodisponibilidade e maior praticidade em comparação à cetamina intravenosa. Porém, o monitoramento e a administração supervisionada permanecem como desafios. Estudos de fase III indicam que o tratamento com escetamina, combinado com antidepressivos orais, retarda a recaída, mas ainda existem lacunas na evidência científica, especialmente no que diz	A escetamina intranasal é promissora para TRD, com efeito rápido, mas exige monitoramento constante. O estudo levanta questões sobre a inclusão de pacientes sem falhas em psicoterapia e destaca a necessidade de pesquisas sobre abuso, custo-benefício e segurança a longo prazo. Embora eficaz como transição, o uso prolongado traz preocupações de segurança.

			respeito à titulação da dose e segurança a longo prazo.	
Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety (Wajs <i>et al.</i> , 2020)	Avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do spray nasal de escetamina combinado com antidepressivo oral em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento (TRD).	Estudo clínico	O spray nasal de escetamina demonstrou uma redução rápida e significativa nos sintomas depressivos, com tontura, dissociação e náusea sendo os efeitos adversos mais comuns. O estudo também constatou que a maioria desses efeitos adversos desapareceram no mesmo dia.	A escetamina intranasal é uma alternativa eficaz à forma intravenosa, oferecendo ação rápida e boa biodisponibilidade. Entretanto, o monitoramento pós-dose e a administração supervisionada continuam sendo desafios. São necessários mais estudos para avaliar a segurança a longo prazo, o potencial de abuso e a titulação adequada da dose. Além disso, a ausência de psicoterapia nos estudos levanta questões sobre a definição de Depressão Resistente ao Tratamento (TRD) e o impacto em comparação a tratamentos combinados.
Esketamine Nasal Spray in Patients with Treatment-Resistant Depression: The Real-World Experience in the French Cohort Early-Access Programme (Samalin <i>et al.</i> , 2022)	Apresentar dados do uso da escetamina intranasal em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento (TRD) no programa francês de acesso	Estudo observacional	47,8% dos pacientes responderam ao tratamento e 37% alcançaram remissão em um período médio de 21 dias. Dos 66 pacientes tratados, 25 (37,9%) descontinuaram o tratamento, sendo que 18 pacientes relataram falta de eficácia como motivo principal, enquanto 6 descontinuaram devido a reações adversas.	De fato, os dados ratificam a eficácia da escetamina intranasal em pacientes com TRD, mas a descontinuação devido à falta de eficácia e efeitos colaterais, como dissociação e hipertensão, permanece como uma preocupação. O estudo também destaca os desafios de implementação clínica, especialmente o monitoramento e a necessidade de administração supervisionada.

	antecipado (ATUc).			
Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression (Daly <i>et al.</i> , 2019)	Avaliação de eficácia do spray nasal de escetamina combinado com antidepressivo oral, na prevenção de recaídas em pacientes com TRD.	Ensaio clínico	Houve redução significativa do risco de recaída ao uso da escetamina nasal em comparação ao placebo, com uma redução de 51% no risco de recaída em pacientes em remissão estável e 70% em pacientes com resposta estável. Efeitos adversos incluíram disgeusia, vertigem, dissociação e sonolência.	O estudo mostra que o tratamento contínuo com escetamina intranasal é eficaz na prevenção de recaídas em TRD, mas destaca a necessidade de monitoramento pelos efeitos adversos. Além disso, menciona o risco de descontinuação e os desafios de implementação, como custo e supervisão médica contínua.
Esketamine Nasal Spray for the Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Major Depressive Disorder With Acute Suicidal Ideation or Behavior (Canuso <i>et al.</i> , 2021)	Avaliação de eficácia do spray de escetamina nasal em pacientes com MDD e ideação suicida aguda.	Ensaio clínico	A escetamina, combinada com o tratamento padrão, reduziu significativamente os sintomas depressivos em 24 horas. O estudo também mostrou uma melhora nos sintomas suicidas em alguns pacientes, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Os efeitos adversos incluíram tontura, dissociação e náusea.	A escetamina nasal proporciona uma intervenção rápida e eficaz para depressão grave com risco iminente de suicídio. No entanto, o estudo destaca a necessidade de monitoramento contínuo após a administração e discute os desafios de seu uso clínico, incluindo efeitos adversos e risco potencial de abuso.
Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active	Avaliação de eficácia do uso de spray de escetamina nasal na MDD e em pacientes com	Estudo clínico (ASPIRE I)	O spray nasal de escetamina combinado com o tratamento padrão mostrou uma melhora significativa na redução dos sintomas depressivos em 24 horas. A escetamina também	A escetamina intranasal é uma opção promissora para pacientes com risco de suicídio iminente por depressão grave. Contudo, o estudo aponta preocupações sobre sua eficácia limitada na redução da ideação suicida e a necessidade de monitoramento constante devido aos efeitos

Suicidal Ideation With Intent (Fu <i>et al.</i> , 2020)	risco iminente de suicídio.		reduziu os sintomas suicidas, embora essa redução não tenha sido estatisticamente significativa.	adversos. Embora útil em crises agudas, mais pesquisas são necessárias para validar seu uso prolongado.
Esketamine in Treatment-Resistant Depression Patients Comorbid with Substance Use Disorder: A Viewpoint on Its Safety and Effectiveness in a Subsample of Patients from the REAL-ESK Study (Chiappini <i>et al.</i> , 2023)	Avaliar a eficácia e segurança da escetamina intranasal em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento (TRD) com transtornos por uso de substâncias (SUD)	Estudo observacional	A escetamina intranasal reduziu significativamente os escores na Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) de T0 para T1 ($p < 0,001$) e de T1 para T2 ($p = 0,056$). Os efeitos colaterais mais comuns foram dissociação (38%) e sedação (26%). Não houve relatos de abuso ou uso indevido da escetamina.	A escetamina intranasal mostrou-se eficaz e segura em pacientes com TRD e SUD, reduzindo os sintomas depressivos sem aumentar o uso de substâncias. No entanto, o curto período de acompanhamento e a pequena amostra limitam o estudo, indicando a necessidade de mais pesquisas para avaliar seu impacto a longo prazo.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

7. DISCUSSÃO

7.1 EFICÁCIA CLÍNICA

A pesquisa inicial de Canuso *et al.* (2018) estabeleceu um precedente significativo ao demonstrar que a escetamina é eficaz para pacientes em risco iminente de suicídio. Neste estudo, a escetamina intranasal (84 mg) resultou em uma redução significativa dos sintomas depressivos e da ideação suicida em comparação com o placebo, com melhorias observadas quatro horas após a primeira dose. Os efeitos adversos mais comuns foram dissociação, náusea e tontura.

Esses achados foram corroborados por estudos subsequentes que exploraram sua combinação com antidepressivos orais. Popova *et al.* (2019) e Canuso *et al.*, (2021) evidenciaram a rapidez dos efeitos da escetamina nas primeiras 24 horas. Já a pesquisa de Daly *et al.* (2019) apontou a redução significativa do risco de recaída ao uso da escetamina nasal em comparação ao placebo, com uma redução de 51% no risco de recaída em pacientes em remissão estável e de 70% em pacientes com resposta estável. Ficou claro que esses resultados foram fundamentais para solidificar o papel da escetamina como uma opção viável para aqueles que não respondem aos tratamentos tradicionais e/ou estão em risco iminente de suicídio.

No que se refere ao suicídio, o estudo de Domany e McCullumSmith (2022) demonstrou uma redução rápida da ideação suicida e dos sintomas depressivos em pacientes atendidos em um pronto-socorro. A pesquisa também mostrou que 80% dos pacientes tratados com escetamina tiveram remissão da ideação suicida em apenas quatro horas após a administração, em comparação a 33% no grupo placebo.

Adicionalmente, observou-se uma melhora sintomática geral nos pacientes e uma tendência de redução no tempo de internação, sugerindo que o tratamento pode acelerar a recuperação em contextos de crise. Apesar dos resultados promissores, o uso da escetamina em emergências levanta questões sobre sua viabilidade e segurança a longo prazo. Embora eficaz na rápida redução da ideação suicida, o tratamento requer monitoramento constante devido a possíveis efeitos colaterais, como dissociação e aumento da pressão arterial (Domany; McCullumSmith, 2022).

Estudos mais recentes de Zheng *et al.* (2020) e Boudieu *et al.* (2023) reforçam que as formulações intranasais de escetamina não apenas oferecem benefícios clínicos significativos, mas também apresentam um perfil de segurança aceitável

quando administradas corretamente, além de serem mais convenientes por serem menos invasivas do que a administração intravenosa.

Além disso, a análise dos dados dos estudos de Fu *et al.* (2020) e Jamieson *et al.* (2023) destacou ainda mais o impacto positivo da escetamina na qualidade de vida dos pacientes e na redução dos sintomas depressivos agudos. A eficácia da escetamina intranasal no tratamento da Depressão Resistente ao Tratamento (TRD) continua sendo amplamente demonstrada em diversos estudos. Samalin *et al.* (2022) apresentaram dados do programa francês de acesso antecipado, mostrando que 47,8% dos pacientes responderam ao tratamento e 37% alcançaram remissão em um período médio de 21 dias. Esses dados reforçam a rápida eficácia da escetamina em casos de TRD.

Outro estudo conduzido por Targum *et al.* (2019), expôs que a escetamina proporcionou uma redução significativa dos sintomas depressivos em até duas horas após a administração. Essa rápida resposta terapêutica é uma das principais vantagens da escetamina, especialmente em contextos clínicos de urgência, como a ideação suicida supracitada. Perez-Ruixo *et al.* (2021) também apontaram a biodisponibilidade adequada da escetamina intranasal, com absorção rápida, o que potencializa sua eficácia.

Em mais estudos, a eficácia da escetamina intranasal no tratamento de TRD continua amplamente explorada: Dold, Bartova e Kasper (2021) compararam o uso de escetamina nasal com antipsicóticos de segunda geração (SGAs), concluindo que a escetamina apresentou maior eficácia na redução dos sintomas de depressão, com uma diferença média significativa na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS).

Guiomar *et al.* (2023) ressaltam que a MADRS é amplamente utilizada para medir a gravidade da depressão e foi criada em 1979 com o objetivo de avaliar com precisão e sensibilidade as mudanças nos sintomas dos pacientes ao longo do tempo. Ela é composta por 10 itens que avaliam diferentes aspectos da depressão, como tristeza, dificuldade de concentração e falta de energia. Cada item é pontuado de 0 a 6, com pontuação total de 60 pontos, sendo que pontuações mais altas indicam sintomas depressivos mais graves (Guiomar *et al.*, 2023).

Quanto à individualidade do tratamento, Nijs *et al.* (2020) demonstraram que os ajustes individualizados na frequência do tratamento com escetamina foram eficazes para manter a remissão dos sintomas em 76% dos pacientes, enquanto 47%

apresentaram melhora ao aumentar a frequência devido à piora dos sintomas. Esses estudos corroboram a eficácia da escetamina na manutenção da melhora clínica, mesmo em pacientes que não apresentaram resposta precoce (Turkoz *et al.*, 2021).

Em outra análise, Fedgchin *et al.* (2019) observaram que a combinação de escetamina com um antidepressivo oral resultou em uma melhora significativa nos sintomas depressivos, com uma redução clinicamente relevante na escala MADRS. Capuzzi *et al.* (2021) reforçaram a eficácia da escetamina a longo prazo, demonstrando que a continuidade do tratamento previne recidivas em pacientes com TRD, embora a descontinuação do tratamento possa levar ao aumento das recidivas.

Em suma, as evidências acumuladas ao longo dos anos sustentam que a escetamina intranasal é um método eficaz no arsenal contra a Depressão Resistente ao Tratamento e deve ser considerada seriamente na prática clínica para pacientes que não obtiveram sucesso com outras opções terapêuticas.

7.2 EFEITOS ADVERSOS

Shamabadi, Ahmadzade e Hasanzadeh (2022) observaram que, embora a escetamina seja eficaz na redução da ideação suicida, efeitos adversos como dissociação, tontura, aumento da pressão arterial e náusea são relatados com frequência, embora geralmente sejam manejáveis. Salahudeen, Wright e Peterson (2020) também destacaram que, apesar da biodisponibilidade favorável da escetamina intranasal em comparação à cetamina intravenosa, os efeitos colaterais como dissociação e hipertensão permanecem como preocupações clínicas relevantes.

Em uma investigação paralela, Mathai *et al.* (2023) apontaram que a dissociação, apesar de ser um efeito adverso frequente, não está diretamente ligada à eficácia antidepressiva da escetamina. Isso adiciona uma camada de complexidade à interpretação desses efeitos e ressalta a necessidade de entender, de forma mais abrangente, as experiências subjetivas dos pacientes durante o tratamento.

A preocupação com o potencial abuso do uso da escetamina foi abordada por Baudot *et al.* (2022), que realizaram uma análise multidimensional sobre os riscos associados ao uso do medicamento. Foi possível destacar que, embora a escetamina seja eficaz, sua administração deve ser feita com cautela, especialmente em pacientes com histórico de abuso de substâncias (Baudot *et al.*, 2022).

Sendo assim, Pereira *et al.* (2021) discutem estratégias para gerenciar esses sintomas, ressaltando a necessidade de monitoramento cuidadoso durante o tratamento. Derakhshanian *et al.* (2021) corroboram em seu estudo que, apesar dos efeitos promissores da escetamina, sua aplicação deve ser monitorada para mitigar o risco de abuso, evidenciando a importância de um acompanhamento constante do paciente.

Pereira *et al.* (2021) destacam a eficácia de estratégias não farmacológicas, como o uso de música e suporte psicológico, na redução dos sintomas dissociativos, auxiliando na diminuição da ansiedade e confusão dos pacientes.

Wajs *et al.* (2020), ressaltam a segurança e a tolerabilidade do uso concomitante da escetamina com outros antidepressivos, reforçando a importância de uma abordagem integrada no manejo dos efeitos adversos. Além disso, os autores destacam que a ausência de psicoterapia nos estudos levanta questões sobre a definição de Depressão Resistente ao Tratamento (TRD) e o impacto comparativo de tratamentos combinados (Wajs *et al.*, 2020).

7.3 SEGURANÇA

A segurança do uso de escetamina intranasal tem sido alvo de diversos estudos: Wallner *et al.* (2023) analisaram o uso concomitante de escetamina com inibidores irreversíveis da MAO, indicando que o tratamento foi bem tolerado, sem aumentos significativos na pressão arterial. No entanto, esse achado é limitado pelo pequeno número de pacientes analisados, indicando a necessidade de estudos com maiores populações para confirmar a segurança.

Ainda no que diz respeito à segurança, há mais considerações importantes a serem feitas: Perez-Ruixo *et al.* (2021) discutiram a farmacocinética da escetamina e destacaram que fatores como idade e etnia podem influenciar a eliminação do fármaco, com pacientes idosos e asiáticos apresentando maior exposição ao medicamento. Isso sugere que ajustes de dose são necessários para garantir a segurança desses subgrupos.

A segurança do tratamento também foi analisada no estudo de Samalin *et al.* (2022), que revelou que 37,9% dos pacientes descontinuaram o tratamento, sendo a falta de eficácia o principal motivo, seguida pelos efeitos adversos. A alta taxa de

descontinuação levanta preocupações sobre a segurança e a aderência ao tratamento em um cenário clínico real.

Outrossim, a pesquisa de Doherty *et al.* (2020) demonstrou que o uso do spray nasal de escetamina não apresenta riscos cardiovasculares significativos em pacientes com depressão resistente, corroborando a segurança do tratamento em populações vulneráveis.

7.4 IMPLICAÇÃO SOCIAL

O impacto social do uso da escetamina intranasal também foi abordado em vários estudos. Rajkumar (2022) apontou que a escetamina pode desempenhar um papel importante na modulação da “dor social”, conceito que se refere ao sofrimento psicológico relacionado ao isolamento social e perdas, contribuindo para o manejo dos sintomas depressivos intensos. No entanto, o potencial de abuso do medicamento e a falta de dados sobre os impactos a longo prazo continuam sendo áreas de preocupação (Rajkumar, 2022).

Por fim, Chiappini *et al.* (2023) avaliaram a eficácia da escetamina em pacientes com TRD e transtornos por uso de substâncias, concluindo que, apesar da eficácia, são necessários mais estudos para avaliar o impacto a longo prazo e o risco de abuso em populações vulneráveis.

7.4.1 Acessibilidade, custos e experiência do paciente

O impacto financeiro da escetamina no sistema de saúde foi analisado por Voelker *et al.* (2022), que discutiram a acessibilidade do tratamento para pacientes com ideação suicida aguda. Apesar do custo elevado do spray nasal, os autores ressaltaram que a redução das hospitalizações pode justificar o investimento (Voelker *et al.*, 2022).

Dessa forma, em um estudo de três anos, observou-se uma redução de 25% no tempo de internação e de 30% na taxa de remissão de sintomas em 30 dias. No entanto, o alto custo da escetamina pode limitar seu acesso, especialmente em sistemas públicos de saúde (Voelker *et al.*, 2022). Além disso, o monitoramento constante e a administração supervisionada aumentam os gastos, tornando difícil sua aplicação em larga escala. A longo prazo, é primordial avaliar se os benefícios, como a redução de hospitalizações, justificam os custos e como esse tratamento pode ser

implementado de forma sustentável nos sistemas de saúde, principalmente em cenário brasileiro (Voelker *et al.*, 2022).

Similarmente, Agboola *et al.* (2020) demonstraram que a escetamina intranasal demonstrou eficácia significativa na melhora dos sintomas depressivos em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento (TRD), apresentando uma redução de 51% no risco de recaída em pacientes que alcançaram remissão. No entanto, a implicação social e econômica desse tratamento é mais complexa: a pesquisa revelou que o custo por QALY (anos de vida ajustados pela qualidade) da escetamina ultrapassou \$198.000, sugerindo um baixo custo-efetividade do tratamento.

Embora a escetamina tenha mostrado eficácia rápida e significativa, Perez-Ruixo *et al.* (2021) levantaram questões sobre o acesso ao tratamento e o potencial de abuso, especialmente em grupos vulneráveis. O custo elevado e a necessidade de administração supervisionada podem limitar o uso generalizado da escetamina, tornando-a inacessível para muitos pacientes (Samalin *et al.*, 2022).

Por outro lado, Jamieson *et al.* (2023) focaram na experiência dos pacientes após o tratamento com escetamina, comparando-o com métodos tradicionais. Os dados indicam melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes, refletindo um impacto social positivo. Ferramentas importantes como a *Beck Hopelessness Scale* (BHS) e a *Quality of Life in Depression Scale* (QLDS) foram utilizadas para medir os impactos na saúde mental e na qualidade de vida dos participantes (Jamieson *et al.*, 2023).

A BHS, composta por 20 itens de resposta "verdadeiro/falso", mediu o nível de desesperança, um fator crucial para o risco de suicídio (Jamieson *et al.*, 2023). Após o uso da escetamina, observou-se uma redução significativa nos escores da BHS, evidenciando a eficácia do tratamento na diminuição da desesperança e, conseqüentemente, no risco de comportamentos suicidas. Esse aspecto é particularmente relevante em pacientes que apresentam ideação suicida, pois o tratamento visa não apenas a melhora dos sintomas depressivos, mas também a prevenção de desfechos fatais (Jamieson *et al.*, 2023).

Já a QLDS foi utilizada para avaliar a percepção dos pacientes sobre sua qualidade de vida e foi composta por 34 itens, com a finalidade de focar em como a depressão afeta o bem-estar e o cotidiano dos pacientes (Jamieson *et al.*, 2023). Os resultados deste estudo mostraram uma melhoria significativa nos escores da QLDS

após o uso da escetamina, indicando que o tratamento não apenas alivia os sintomas depressivos, mas também contribui para uma melhor qualidade de vida.

Em síntese, é notório que a aplicação dessas ferramentas é essencial para entender os impactos sociais e emocionais do tratamento, destacando o valor da escetamina em promover não apenas a recuperação clínica, mas também uma reintegração social mais plena para os pacientes com TDM.

8. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, foi possível compreender que o estudo alcançou os objetivos traçados inicialmente, demonstrando, por meio da análise de diversos estudos clínicos, que a escetamina intranasal apresenta resultados encorajadores. Observou-se alívio rápido dos sintomas depressivos, especialmente em pacientes com depressão resistente e ideação suicida.

Ademais, verificou-se uma redução significativa no risco de recaídas, menor tempo de internação e uma recuperação mais rápida em situações de crise. No entanto, surgem desafios relacionados à segurança do tratamento, como é o caso dos efeitos adversos de dissociação e elevação da pressão arterial, que foram relatados com frequência. Esses efeitos exigem uma monitorização rigorosa e ajustes de dose, especialmente em grupos mais vulneráveis, como idosos e pacientes com comorbidades. Adicionalmente, a necessidade de supervisão contínua e o potencial risco por uso excessivo do medicamento reforçam a importância de um uso criterioso da escetamina, sobretudo em tratamentos de longo prazo.

Outro ponto que se destacou foi a ausência de estudos que combinem a escetamina com abordagens psicoterapêuticas, o que levanta questões sobre o potencial de tratamentos combinados para melhorar a compreensão e o manejo dessa condição complexa. Em contrapartida, intervenções não farmacológicas, como a musicoterapia e o suporte psicológico, demonstraram ser eficazes na redução de sintomas adversos como dissociação, ansiedade e confusão, servindo como complemento para atenuar os efeitos colaterais do tratamento com escetamina.

Do ponto de vista social, o acesso à escetamina continua sendo um desafio importante, uma vez que o alto custo do medicamento e a necessidade de supervisão clínica limitam o tratamento para muitos pacientes. Isso evidencia a urgência de políticas de saúde pública que garantam o acesso igualitário ao tratamento. Tais políticas devem focar não apenas na redução de custos, mas também na capacitação de profissionais de saúde, assegurando suporte adequado e contínuo aos pacientes.

Posto isso, apesar de ser uma inovação importante no tratamento do Transtorno Depressivo Maior e da Depressão Resistente ao Tratamento, o uso da escetamina precisa ser monitorado cuidadosamente, tanto em termos de segurança quanto de acessibilidade. É fundamental que novos estudos sejam realizados para reforçar sua eficácia e segurança em diferentes grupos populacionais, além de

debater alternativas para assegurar que o tratamento esteja disponível em larga escala nos sistemas de saúde.

Em consonância a isso, ao concluir esta pesquisa, é fundamental reconhecer uma limitação significativa: a escassez de estudos que abordem o impacto social da escetamina intranasal em diferentes contextos sociais, especialmente no Brasil. Essa lacuna restringiu a exploração mais aprofundada desse aspecto nesta revisão integrativa, comprometendo a abrangência dos resultados e dificultando uma análise detalhada das implicações sociais do tratamento. No entanto, essa limitação ressalta a urgência de mais investigações nesse campo para enriquecer futuras discussões e promover intervenções mais equitativas no que diz respeito ao acesso ao tratamento.

Por fim, é imprescindível que políticas públicas sejam desenvolvidas para enfrentar essas desigualdades. A formação de profissionais da área deve abranger uma compreensão aprofundada das barreiras sociais e culturais que afetam o acesso e a adesão ao tratamento, buscando reduzir essas dificuldades e garantir cuidados de saúde mental adequados para todos.

REFERÊNCIAS

AGBOOLA, F. et al. The effectiveness and value of esketamine for the management of treatment-resistant depression. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 26, n. 1, p. 16-20, 2020.

ALARIO, A. A.; NICIU, M. J. (Es)Ketamine for suicidal ideation and behavior: clinical efficacy. **Chronic Stress**, v. 6, p. 1-14, 2022.

ANDERSON-MCEWEN, C. **Investigating practices of privilege among parents accessing mental health services for their adolescent children in Aotearoa/New Zealand**. 2023. 132 f. Dissertação (Mestrado em Psicologia da Saúde) – Victoria University of Wellington, Wellington, 2023.

APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ARČAN, I. S.; KOUTER, K.; PASKA, A. V. Depressive disorder and antidepressants from an epigenetic point of view. **World Journal of Psychiatry**, v. 12, n. 9, p. 1150-1168, 2022.

BALL, W. P. et al. Inequalities in children's mental health care: analysis of routinely collected data on prescribing and referrals to secondary care. **BMC Psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 1-18, 2023.

BAUDOT, J. et al. Safety concerns on the abuse potential of esketamine: Multidimensional analysis of a new anti-depressive drug on the market. **Fundamental and Clinical Pharmacology**, v. 36, n. 3, p. 572-581, 2022.

BERARDIS, D. de et al. Eradicating suicide at its roots: preclinical bases and clinical evidence of the efficacy of ketamine in the treatment of suicidal behaviors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 10, p.1-22, 2018.

BOUDIEU, L. et al. The efficacy and safety of intranasal formulations of ketamine and esketamine for the treatment of major depressive disorder: a systematic review. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 12, p. 1-17, 2023.

BOZYMSKI, K. M. et al. Esketamine: a novel option for treatment-resistant depression. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 54, n. 6, p. 567-576, 2019.

BRASIL. Serviços e Informações do Brasil. **Anvisa autoriza o primeiro medicamento inalável para tratar depressão grave**, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/educacao-e-pesquisa/2020/11/anvisa-autoriza-primeiro-medicamento-inalavel-para-tratar-depressao-grave>. Acesso em: 17 dez. 2023.

CANUSO, C. M. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **American Journal of Psychiatry**, v. 175, n. 7, p. 620-630, 2018.

CANUSO, C. M. et al. Esketamine nasal spray for the rapid reduction of depressive symptoms in major depressive disorder with acute suicidal ideation or behavior. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 41, n. 5, p. 516-524, 2021.

CAPUZZI, E. et al. Molecular Sciences long-term efficacy of intranasal esketamine in treatment-resistant major depression: a systematic review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, p. 1-14, 2021.

CHIAPPINI, S. et al. Esketamine in treatment-resistant depression patients comorbid with substance-use disorder: a viewpoint on its safety and effectiveness in a subsample of patients from the REAL-ESK study. **European Neuropsychopharmacology**, v. 74, p. 15-21, 2023.

DALY, E. J. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 2, p. 139-148, 2017.

DALY, E. J. et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. **JAMA Psychiatry**, v. 76, n. 9, p. 893-903, 2019.

DERAKHSHANIAN, S. et al. Role of ketamine in the treatment of psychiatric disorders. **Health Psychology Research**, v. 9, n. 1, p. 1-14, 2021.

DOHERTY, T. et al. Cardiac safety of esketamine nasal spray in treatment-resistant depression: results from the clinical development program. **CNS Drugs**, v. 34, n. 3, p. 299-310, 2020.

DOLD, M.; BARTOVA, L.; KASPER, S. Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 7, p. 440-445, 2020.

DOMANY, Y.; MCCULLUMSMITH, C. B. Single, Fixed-dose intranasal ketamine for alleviation of acute suicidal ideation. an emergency department, trans-diagnostic approach: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. **Archives of Suicide Research**, v. 26, n. 3, p. 1250-1265, 2022.

DUMAN, R. S. et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. **Nature Medicine**, v. 22, n. 3, p. 238-249, 2016.

FEDGCHIN, M. et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 10, p. 616-630, 2019.

FU, D. J. et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: Double-blind, randomized study (ASPIRE I). **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 81, n. 3, p. e1-e9, 2020.

GUIOMAR, R. et al. Adaptation and preliminary validation of the montgomery-åberg depression rating scale (MADRS) using the structured interview guide (SIGMA) for European Portuguese. **Psychologica**, v. 66, p. e066003-e066003, 2023.

HARIZA, A. M. A. et al. Clinical improvement in depression and cognitive deficit following electroconvulsive therapy. **Diagnostics**, v. 13, n. 9, p.1-27, 2023.

HASLER, G. Toward specific ways to combine ketamine and psychotherapy in treating depression. **CNS Spectrums**, v. 25, n. 3, p. 1-3, 2020.

HESS, E. M. et al. Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. **Biochemical Pharmacology**, v. 197, p. 1-47, 2022.

JAMIESON, C. et al. Effects of esketamine on patient-reported outcomes in major depressive disorder with active suicidal ideation and intent: a pooled analysis of two randomized phase 3 trials (ASPIRE I and ASPIRE II). **Quality of Life Research**, v. 32, n. 11, p. 3053-3061, 2023.

JANSSEN. **Instruções para uso**: dispositivos de spray nasal, 2024. Disponível em: https://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/prod_files/live/sp_ravato_pub_vp.pdf. Acesso em: 27 set. 2024.

JILKA, S. et al. Ketamine treatment for depression: qualitative study exploring patient views. **BJPsych Open**, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2021.

JOSHI, K. et al. Treatment patterns, healthcare utilization, and costs of patients with treatment-resistant depression initiated on esketamine intranasal spray and covered by US commercial health plans. **Journal of Medical Economics**, v. 26, n. 1, p. 422-429, 2023.

MATHAI, D. S. et al. Reconsidering “dissociation” as a predictor of antidepressant efficacy for esketamine. **Psychopharmacology**, v. 240, n. 4, p. 827-836, 2023.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. de C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enferm**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MREJEN, M.; HONE, T.; ROCHA, R. Socioeconomic and racial/ethnic inequalities in depression prevalence and the treatment gap in Brazil: a decomposition analysis. **SSM Population Health**, v. 20 p. 1-11, 2022.

NIJS, M. et al. Managing esketamine treatment frequency toward successful outcomes: analysis of phase 3 data. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 7, p. 426-433, 2020.

ORSOLINI, L. et al. Understanding the complex of suicide in depression: from research to clinics. **Psychiatry Investigation**, v. 17, n. 3, p. 207-221, 2020.

OTTE, C. et al. Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 1, p. 1-20, 2016.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 29, p. 1-9, 2021.

PEREIRA, S. et al. Managing dissociative symptoms following the use of esketamine nasal spray: a case report. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 36, n. 1, p. 54-57, 2021.

PEREZ-RUIXO, C. et al. Population pharmacokinetics of esketamine nasal spray and its metabolite noresketamine in healthy subjects and patients with treatment-resistant depression. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 60, n. 4, p. 501-516, 2021.

PITSILLOU, E. et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 1, p. 753-770, 2019.

POPOVA, V. 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. **American Journal of Psychiatry**, v. 176, n. 6, p. 428-438, 2019.

RAJKUMAR, R. P. pharmacological strategies for suicide prevention based on the social pain model: a scoping review. **Psych**, v. 4, n. 3, p. 494-515, 2022.

RYBAK, Y. E. et al. Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. **Depression and Anxiety**, v. 38, n. 4, p. 456-467, 2021.

SALAHUDEEN, M. S.; WRIGHT, C. M.; PETERSON, G. M. Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 11, p. 1-23, 2020.

SAMALIN, L. et al. Esketamine nasal spray in patients with treatment-resistant depression: the real-world experience in the French cohort early-access programme. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 26, n. 4, p. 352–362, 2022.

SANTOS, C. M. da C.; PIMENTA, C. A. de M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007.

SAPKOTA, A. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine in treatment-resistant depression in adults: a systematic review. **Cureus**, v. 13, n. 8, p. 1-11, 2021.

SHAMABADI, A.; AHMADZADE, A.; HASANZADEH, A. Ketamine for suicidality: an umbrella review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 88, n. 9, p. 3990-4018, 2022.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, 1 Pt 1, p. 102-6, 2010.

SWAINSON, J. et al. Esketamine for treatment resistant depression. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 19, n. 10, p. 1-14, 2019.

TARGUM, S. D. et al. Comparability of blinded remote and site-based assessments of response to adjunctive esketamine or placebo nasal spray in patients with treatment resistant depression. **Journal of Psychiatric Research**, v. 111, p. 68-73, 2019.

TURKOZ, I. et al. Treatment response with esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression without evidence of early response: a pooled post hoc analysis of the TRANSFORM studies. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 82, p. e1-e9, 2021.

VOELKER, J. et al. US budget impact analysis of esketamine nasal spray in major depressive disorder with acute suicidal ideation/behavior. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 11, n. 5, p. 319-328, 2022.

VOS, C. F. et al. Tricyclic antidepressants for major depressive disorder: a comprehensive evaluation of current practice in the Netherlands. **BMC Psychiatry**, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2021.

WAJS, E. et al. 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). **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 81, n. 3, p. e1-e10, 2020.

WALLNER, M. A. et al. Safety and Tolerability of concomitant intranasal esketamine treatment with irreversible, nonselective MAOIs: a case series. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 84, n. 2, p. e1-e2, 2023.

WHO. **Social determinants of mental health**, 2014. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506809>. Acesso em: 26 mai. 2024.

ZHDANAVA, M. et al. Esketamine nasal spray for major depressive disorder with acute suicidal ideation or behavior: description of treatment access, utilization, and claims-based outcomes in the United States. **Journal of Medical Economics**, v. 26, n. 1, p. 691-700, 2023.

ZHENG, W. et al. Adjunctive intranasal esketamine for major depressive disorder: A systematic review of randomized double-blind controlled-placebo studies. **Journal of Affective Disorders**, v. 265, p. 63-70, 2020.