

Artigo Original

Open Access

Eficácia e segurança da cetamina para o tratamento de depressão unipolar refratária: uma *overview* de revisões sistemáticas

Gabriela Ribeiro PENA¹ , Fernando Henrique ZONZINI² , Aline F. BONETTI² 

¹Residência Multiprofissional em Atenção Hospitalar área de concentração cardiovascular – Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil; ²Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

Autor correspondente: Bonetti, AF, alinefbonetti@gmail.com

Submetido em: 12-02-2024 Reapresentado em: 09-11-2024 Aceito em: 22-11-2024

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Analisar as evidências relacionadas a eficácia e a segurança da cetamina intravenosa para o tratamento de pacientes adultos com transtorno unipolar depressivo maior refratário a tratamentos prévios. **Metodologia:** Trata-se de uma *overview* de revisões sistemáticas realizada conforme o *check-list* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) e as recomendações da Colaboração Cochrane, cuja busca foi efetuada nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase. Foram incluídas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados de pacientes adultos com o diagnóstico de depressão unipolar refratária ao tratamento, tendo outros fármacos como comparador. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada de acordo com a ferramenta AMSTAR-2 (*A measurement tool to assess systematic reviews - 2*). **Resultados:** Foram identificados 445 trabalhos, dos quais, 73 estudos foram selecionados para a leitura na íntegra e 21 atenderam aos critérios de inclusão. A posologia mais prevalente foi de 0,5mg/kg administrado tanto em dose única quanto em mais administrações. Os pacientes que receberam a cetamina apresentaram boa resposta através da redução dos sintomas depressivos, melhora dos escores de instrumentos da depressão e dos sintomas de ideação suicida. Os efeitos da cetamina foram observados por um período de até 3 a 7 dias; em dose única, esse efeito permaneceu mais restrito às primeiras horas após uma infusão (entre 30 e 40 minutos). Adicionalmente, os estudos demonstraram que os efeitos adversos foram em sua maioria leves e apenas dois casos de reações graves foram descritos, como bradicardia e hipotensão, mas que não resultaram em abandono dos ensaios. A qualidade metodológica da maioria dos estudos foi considerada criticamente baixa (62%). **Conclusão:** A cetamina intravenosa demonstrou melhora ou não inferioridade a outros tratamentos dentro dos parâmetros avaliados, com redução dos sintomas da depressão, incluindo de ideação suicida, aliado a um perfil de segurança adequado. Portanto, apesar da qualidade reduzida das evidências encontradas, a cetamina intravenosa pode representar uma opção eficaz e segura para o tratamento de depressão unipolar refratária. Estudos de maior qualidade são necessários a fim de promover evidências mais robustas, especialmente acerca do regime posológico ideal da cetamina intravenosa.

Descritores: Cetamina; Transtorno depressivo maior; Ideação suicida; Efeitos adversos.

Efficacy and safety of ketamine for unipolar refractory depression: an overview of systematic reviews

Abstract

Purpose: To analyze the evidence of efficacy and safety of the use of intravenous ketamine for adults with refractory unipolar major depression. **Methods:** This is an overview of systematic reviews performed according to the PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) *check-list* and Cochrane Collaboration recommendations, in which the literature searches were executed in Medline (via Pubmed) and Embase databases. Systematic reviews of randomized clinical trials of adults with refractory unipolar major depression were included, using other drugs as comparators. The methodological quality was evaluated according to the AMSTAR-2 tool (*A measurement tool to assess systematic reviews - 2*). **Results:** A total of 445 records, in which 73 studies were selected for full-text reading and 21 fully met the eligibility criteria. The most prevalent dosage was 0.5mg/kg in single dose and in multiple doses. Compared to control, ketamine promoted beneficial effect by reducing the depressive symptoms and suicidal ideation, and improving the depression tools scores. The effects were observed for 3-7 days after the ketamine infusion; in a single dose, these effects restricted the first hours (between 30-40 minutes). Additionally, the studies revealed that the adverse effects were predominantly mild, and only two studies showed serious events, such as bradycardia and hypotension, but did not result in discontinuation of the studies. The methodological quality was considered "critically low" in most cases (62%). **Conclusion:** The intravenous ketamine showed a significant improvement or non-inferiority in comparison to other treatments, and a reduction of depressive symptoms, including suicidal ideation, with an appropriate safety profile. Therefore, besides the low quality of the included systematic reviews, intravenous ketamine can represent an effective and safe option for refractory unipolar major depression. Higher quality studies about this topic are needed to guarantee more robust evidence, especially related to the ideal dosage of intravenous ketamine.

Keywords: Ketamine; Major depressive disorder; Suicidal Ideation; Adverse drug events.



Introdução

A compreensão e abordagem dos transtornos mentais são fundamentais para a promoção da saúde mental e o fornecimento de tratamento adequado. No Brasil, O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) é fonte para a prática clínica atual, moldando abordagens terapêuticas e estratégias de intervenção. Nesse sentido, define o Transtorno Depressivo Maior (TDM) ou Depressão Maior Unipolar como um transtorno neurológico caracterizado por sentimento melancólico, fadiga, perturbações no sono, sentimentos de desvalia ou culpa e ainda, em alguns casos, ideação suicida, não estando associado a episódios de mania ou hipomania^{1,2}.

Este transtorno tem impacto em diferentes dimensões, sendo necessário o cuidado do indivíduo e, dentro dos tratamentos disponíveis, a farmacoterapia com a utilização de antidepressivos tem papel fundamental na remissão dos sintomas e na restauração do funcionamento basal³. Os antidepressivos utilizados para o manejo desta condição são os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores seletivos de serotonina e norepinefrina, atípicos, moduladores de serotonina, tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase⁴.

Apesar dos avanços das terapias antidepressivas, alguns casos apresentam desafios específicos, como a Depressão Refratária ao Tratamento (DRT), uma condição complexa que necessita de estratégias abrangentes e individualizadas na sua abordagem, uma vez que o indivíduo não responde aos tratamentos convencionais⁵. Cerca de 70% dos casos TDM apresentam remissão dos sintomas, enquanto os 30% restantes não respondem às terapias otimizadas⁶. Nos Estados Unidos, a porcentagem de pacientes que não alcançam remissão pode chegar a 20% dos casos^{7,8}. Neste sentido, a cetamina, um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), tem ganhado destaque, tendo em vista sua eficácia e segurança, principalmente relacionada a melhora rápida dos sintomas^{9,10}.

Contudo, as evidências a respeito da cetamina para DRT ainda são esparsas e heterogêneas, principalmente com relação às populações selecionadas e aos regimes posológicos utilizados. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi analisar as revisões sistemáticas relacionadas à eficácia e a segurança da cetamina no tratamento de pacientes adultos com transtorno depressivo unipolar maior refratário às intervenções farmacológicas convencionais.

Métodos

Uma revisão sistemática de revisões sistemáticas foi realizada de acordo com o *check-list* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)¹¹ e com as recomendações da colaboração *Cochrane*¹². Todas as etapas do estudo foram realizadas por dois revisores independentes e, em casos de discordância, um terceiro revisor foi contatado. O estudo foi incluído na plataforma PROSPERO sob registro CRD42023478958 (<https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>).

Fontes de informação

Uma busca sistemática foi realizada nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase no dia 25 de outubro de 2024, utilizando as estratégias de busca descritas no Apêndice 1 do Material Suplementar. Não houve restrição quanto à data e ao idioma de

publicação. Foi realizada busca manual, por meio da leitura das referências dos estudos incluídos, bem como busca na literatura cinzenta (websites e diretrizes de sociedade). Filtros de busca, como filtros de idioma ou data de publicação, não foram considerados.

Seleção dos estudos

Para a seleção, foi utilizado o acrônimo PICOS (População / Intervenção / Comparadores / Outcomes - desfechos / Study desing – desenho de estudo). Foram avaliadas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, com ou sem meta-análises, de pacientes com idade superior a 18 anos, que utilizaram cetamina endovenosa (EV) tendo como comparadores outros medicamentos utilizados no tratamento da depressão unipolar ou placebo. Optou-se por manter apenas a forma farmacêutica endovenosa, considerando a maior acessibilidade nas instituições de saúde, visto que a forma farmacêutica intranasal foi aprovada no Brasil apenas em 2020 e apresenta um custo mais elevado¹³.

Critérios de elegibilidade

Os estudos incluídos foram aqueles que atendiam aos critérios estabelecidos pelo acrônimo PICOS, conforme supracitado. Contudo, os seguintes critérios de exclusão foram utilizados: artigos publicados em caracteres não romanos, comparação da cetamina com terapia não farmacológica e trabalhos que não incluíram em sua análise os estudos primários selecionados.

Extração dos dados

A extração dos dados se deu por meio de tabela elaborada em *software* de planilha Microsoft Excel[®] pelos autores. Informações gerais dos estudos foram coletadas, dentre elas: autor, ano de publicação, número de trabalhos avaliados, número de pacientes envolvidos, comparadores e esquema posológico. Para os desfechos de eficácia, avaliaram-se a resposta ao tratamento, taxa de remissão, melhora dos sintomas de depressão, melhora dos scores de instrumento de depressão e melhora dos sintomas de ideação suicida; já para os desfechos de segurança, avaliaram-se as os eventos adversos gerais e graves e a taxa de descontinuação por efeitos adversos. Dados estatísticos, como as medidas de efeito com seus respectivos intervalos de confiança e valores de I-quadrado também foram extraídos.

Avaliação da qualidade

Para a avaliação da qualidade dos artigos selecionados, foi utilizado a ferramenta AMSTAR-2 (*A measurement tool to assess systematic reviews - 2*). O instrumento conta com 16 perguntas relacionadas ao processo metodológico e condução das revisões sistemáticas, cuja qualidade pode ser considerada alta, moderada, baixa ou criticamente baixa a depender das respostas¹⁴.

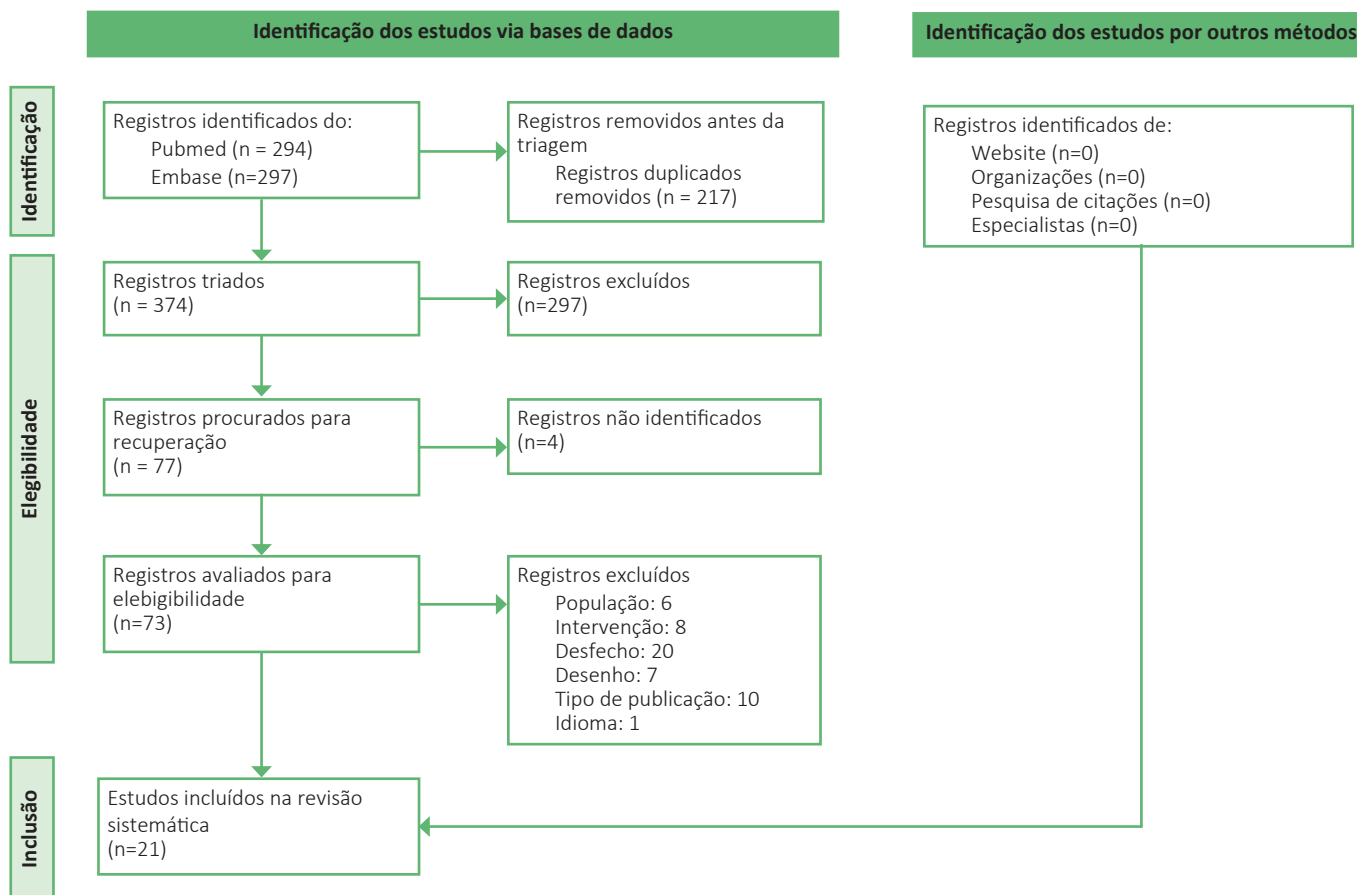
Resultados

Seleção de artigos

Foram encontrados 591 artigos nas bases de dados consultadas e nenhum registro foi identificado na busca manual e na literatura cinzenta, dos quais 374 foram elencados para a triagem inicial. Após a triagem dos resumos, 73 estudos foram selecionados para leitura na íntegra, dos quais 21 artigos foram considerados elegíveis (Figura 1).



Figura 1. Diagrama de trabalhos incluídos no estudo.



Características das revisões sistemáticas

Foram avaliadas 21 revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, sendo 5 estudos sem meta-análise e 16 com meta-análises diretas, os quais incluíram entre 41 a 2914 participantes. Os comparadores testados foram diversos entre os estudos, incluindo principalmente o placebo (n=15/21, 71%). A dose de cetamina utilizada nos estudos esteve entre 0,1 e 1mg/kg, cujos regimes posológicos variaram entre dose única (n= 9/21, 43%) e dose única ou múltipla (n=10/21, 47,6%). Os intervalos entre as doses de cetamina dos estudos que optaram pelo regime de doses múltiplas não foram reportados na maioria dos casos (n=9/10, 43%). Adicionalmente, apenas dois estudos incluídos não forneceram informações detalhadas sobre os regimes posológicos de cetamina^{15,16}. Mais detalhes das características gerais das revisões sistemáticas selecionadas estão descritos na Tabela 1.

Avaliação de efetividade e segurança

A avaliação dos desfechos de eficácia e segurança ocorreu em um período que variou de 30 minutos após a infusão da cetamina a > 1 mês. Dentre os 21 estudos incluídos, 11 trabalhos avaliaram a resposta ao tratamento com cetamina endovenosa por meio de meta-análises diretas, dos quais 10 estudos demonstraram significância estatística, evidenciando eficácia superior deste medicamento em relação ao comparador testado. Porém, vale mencionar que a heterogeneidade dessas meta-análises foi

considerada alta ou ainda não reportada na maioria dos casos (n=8/11, 72,7%) (Tabela 2). O estudo de Levinta et al., 2022 evidenciou superioridade da cetamina em termos de resposta ao tratamento, porém apenas a partir de uma revisão sistemática, sem dados estatísticos que pudessem garantir maior robustez a esta conclusão.

Apenas oito estudos reportaram o desfecho da taxa de remissão por meio de meta-análises diretas, porém todos eles demonstraram diferença estatística favorável ao grupo que recebeu cetamina, com um *odds ratio* ou risco relativo que variou de 2,0 a 9,89. Com relação à melhora dos sintomas de depressão, dos quatro estudos que avaliaram esse desfecho por meio de meta-análises, apenas dois reportaram superioridade estatística da intervenção de interesse^{17,18}, ao passo que os demais revelaram efeito semelhante entre os comparadores^{19,20} (Tabela 2). Para os dois desfechos supracitados, foram identificados outros três trabalhos que avaliaram superioridade da cetamina em relação aos comparadores testados por meio de análises qualitativas, sendo um estudo para melhora dos sintomas depressivos¹⁹ e outros dois para taxa de remissão da depressão^{21,22}.

Paralelamente, dos oito estudos que reportaram o desfecho de redução dos escores de instrumento de depressão por meio de análises quantitativas, apenas dois não revelaram significância estatística favorável à cetamina^{23,24}. Ressalta-se ainda que Witt et al, 2020 identificou melhora significativa dos sintomas, por meio

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas avaliadas.

Autor, ano	Tipo da meta-análise	Tipo de estudo	Número de estudos incluídos	Número de pacientes	Comparadores	Regime posológico	
						Dose	Frequência
Bahji, 2021	Direta	ECR	24	1877	Cetamina EV vs escetamina intranasal	0,1 a 1 mg/kg	Dose única e múltiplas
Bahji, 2022	Direta	ECR	36	2914	Cetamina EV vs escetamina IN	0,1 a 1 mg/kg e 28 a 100mg ¹	Dose única
Chen, 2023	Direta	ECR	17	1224	Cetamina EV vs escetamina IN	0,5 a 1 mg/kg	NA
Fond, 2014	Direta	ECR	9	192	Cetamina vs placebo/midazolam/propofol	0,5 mg/kg	Dose única
Hochschild, 2021	Ausente	ECR	21	611	Cetamina vs placebo/midazolam	0,5 mg/kg	Dose única e infusões semanais
Kishimoto, 2016	Direta	ECR	9	234	Cetamina vs placebo/pseudo-placebo	0,1 mg/kg e 0,5 mg/kg	Dose única e múltiplas
Lee, 2015	Direta	ECR	5	134	Cetamina vs psicotrópicos em uso pelo paciente	0,5 mg/kg e 0,27 mg/kg	Dose única
Levinta, 2022	Ausente	ECR	18	1362	Cetamina vs placebo	0,1 a 1 mg/kg	2 à 3 vezes por semana durante 4 semanas, dose única e 6 doses
Maguire, 2020	Ausente	ECR	3	77	Cetamina vs placebo	0,2 mg/kg	Dose única
Marcantoni, 2020	Direta	ECR	19	818	Cetamina vs placebo	0,5 mg/kg	Dose única e múltiplas
McGirr, 2015	Direta	ECR	7	183	Cetamina vs salina/midazolam	0,5 mg/kg	Dose única
Memon, 2020	Ausente	ECR	19	2183	Cetamina vs midazolam/propofol/placebo	0,1 a 1mg/kg	1 ou 3 doses
Price, 2022	Direta	ECR	17	720	Cetamina vs salina/midazolam/remifentanil	0,2 a 1mg/kg	1, 4 e 6 doses
Romeo, 2015	Direta	ECR	6	110	Cetamina vs placebo	0,5 mg/kg	Dose única
Wilkinson, 2018	Direta	ECR	10	298	Cetamina vs salina	NA	Dose única
Witt, 2020	Direta	ECR	15	572	Cetamina vs salina/midazolam/propofol	0,27 a 1,0 mg/kg	1, 5 e 6 doses
Xiong, 2021	Direta	ECR	9	341	Cetamina vs salina/midazolam	0,2 a 0,5mg/kg	Dose única
Xu, 2016	Direta	ECR	9	201	Cetamina vs salina/midazolam	0,1 a 0,5mg/kg	1 e 2 doses
Yuan, 2020	Direta	ECR	9	334	Cetamina vs antidepressivos/placebos	NA	NA
Newport, 2015	Direta	ECR	12	352	Cetamina vs placebo/midazolam/lítio/ácido volproico	0,5 mg/kg	Dose única
Dias, 2022	Ausente	ECR	6	41	Cetamina vs placebo	0,2 mg/kg e 0,5 mg/kg	2 e 3 doses

Nota: ¹Dose fixa, demais doses foram avaliadas conforme peso; NA: Não avaliado.

da redução dos escores de instrumentos de depressão apenas 24 a 72 h após a infusão do medicamento, sendo que para os demais períodos de avaliação, houve semelhança estatística entre os grupos (Tabela 2).

Adicionalmente, das quatro meta-análises que avaliaram o desfecho de melhora dos sintomas de ideação suicida, apenas o estudo de Chen et al., 2023 identificou similaridade estatística entre os grupos testados, cetamina endovenosa vs. cetamina intranasal (IN), enquanto os demais identificaram superioridade da cetamina endovenosa. Porém, o estudo de Wilkinson et al., 2018, que comparou cetamina endovenosa vs solução salina, revelou melhora dos sintomas de ideação suicida a favor da intervenção apenas 3 dias (D de Cohen 0,67 [IC95% 0,35-0,99])

e 7 dias (D de Cohen 0,61 [IC95% 0,27-0,94]) após a infusão do medicamento (Tabela 2).

Por fim, com relação ao perfil de segurança, três estudos reportaram os desfechos de interesse^{24,27,28}, dos quais apenas Bahji et al., 2022, apesar de não identificar diferença estatisticamente significativa entre os grupos para taxa de eventos adversos gerais, evidenciou maior incidência de descontinuação ao tratamento no grupo que recebeu a cetamina (RR 1,56 [IC95% 1-2,45]) (Tabela 3). Nos estudos que não realizaram meta-análise^{17,21,22,29,30} a cetamina não demonstrou superioridade em relação aos grupos comparadores em termos de ocorrência e intensidade de efeitos adversos, demonstrando que a cetamina foi considerada um medicamento bem tolerado.



Tabela 2. Medidas de efeito de eficácia.

Autor, ano, período de avaliação ¹	Resposta ao tratamento RR ² ou OR ³ (IC 95%) I ² (%)	Taxa de remissão RR ou OR (IC 95%) I ² (%)	Melhora dos sintomas da depressão G ⁴ ou SMD ⁵ (IC 95%) I ² (%)	Melhora dos escores de instrumentos de depressão SMD (IC 95%) I ² (%)	Melhora dos sintomas de ideação suicida SMD ou D ⁶ (IC 95%) I ² (%)
Bahji, 2021	RR 2,04 (1,57; 2,64), 63	RR 2 (1,5; 2,7), 38	NA	SMD -1,1 (-1,5; -0,8), 90	SMD -0,3867 (-0,7082; -0,0653), 71,3
Bahji, 2022	RR 2,14 (1,62; 2,66), 65	RR 1,64 (1,33; 2,02), 39	NA	SMD -0,63 (-0,80; -0,45), 78	NA
Chen, 2023	D 0,72 (0,36; -1,07), 87	NA	NA	NA	D 0,81 (0,41; 1,21), 88
Fond, 2014	SMD -1,1 (-1,39; -0,81), 6,3	NA	NA	SMD 0,99 (0,75; -1,23), 2,9	NA
Hochschild, 2021	NA	NA	NA	NA	NA
Kishimoto, 2016	RR 13,6 (2,67; 69,6), 0	RR 6,63 (1,23; 35,7), 0	G -0,5 (-1,0; 0), 44,3	NA	NA
	4h-1 dia RR 14,7 (3,72; 58,3), 0	RR 9,89 (2,4; 40,5), 0	G -1 (-1,28; -0,73), 0	NA	NA
	5-8 dias RR 3,43 (1,77; 6,63), 0	RR 5,22 (1,20; 22,6), 0	G -0,38 (-0,73; -0,03), 9,38	NA	NA
Lee, 2015	NA	NA	SMD 1,01 (0,69; 1,34), 30	NA	NA
Levinta, 2022	NA	NA	SMD 0,41 (0,14; 0,68), 0	NA	NA
Maguire, 2020	NA	NA	NA	NA	NA
Marcantoni, 2020	OR 6,33 (3,33; 12,05), 0	OR 5,11 (2,15; 12,17), 0	NA	SMD 0,68 (0,46; 0,90), 9	NA
McGirr, 2015	OR 9,1 (4,28; 19,34), NA	OR 7,06 (2,50; 19,95), NA	NA	SMD 0,9 (0,66; 1,13), NA	NA
	3 dias OR 6,77 (3,40; 13,50), NA	OR 3,86 (1,53; 9,74), NA	NA	NA	NA
	7 dias OR 4,87 (2,24; 10,55), NA	OR 4 (1,52; 10,51), NA	NA	NA	NA
Memon, 2020	NA	NA	NA	NA	NA
Price, 2022	Rápido OR 3,2 (2,27; 4,54), NA	OR 2,51 (1,68; 3,79), NA	NA	SMD 0,58 (0,44; 0,72), NA	NA
	Pós-rápido OR 2,85 (1,89; 4,36), NA	OR 2,4 (1,51; 3,88), NA	NA	SMD 0,38 (0,23; 0,54), NA	NA
Romeo, 2015	NA	NA	NA	SMD 0,38 (-0,87; -0,11), 0	NA
Wilkinson, 2018	1 dia NA	NA	NA	NA	D 0,85 (0,53; 1,17), NA
	2 dias NA	NA	NA	NA	D 0,85 (0,52; 1,17), NA
	3 dias NA	NA	NA	NA	D 0,67 (0,35; 0,99), NA
	7 dias NA	NA	NA	NA	D 0,61 (0,27; 0,94), NA
Witt, 2020	<4h NA	NA	NA	SMD -0,51 (-1,0; -0,03), 73	NA
	4-12h NA	NA	NA	NA	NA
	12-24h NA	NA	NA	SMD -0,63 (-0,99; 0,26), 63	NA
	24-72h NA	NA	NA	SMD -0,57 (-0,99; -0,14), 50	NA
	72h-2 sem NA	NA	NA	SMD -0,16 (-0,41; 0,03), 2	NA
	2-4 sem NA	NA	NA	SMD -0,24 (-0,53; 0,05), 0	NA
	>1 mês NA	NA	NA	SMD -0,21 (-0,58; 0,16), 3	NA
Xiong, 2021	NA	NA	G 1,096 (0,576; 1,617), NA	NA	NA
Xu, 2016	1 dia RR 2,6 (1,6; 4,4), NA	RR 5,2 (2,1; 12,9), NA	NA	NA	NA
	7 dias RR 3,43 (1,6; 7,1), NA	RR 2,6 (1,2; 5,7), NA	NA	NA	NA
Yuan, 2020	Grupo 1 ² OR 0,21 (1,68; 22,89), 0	OR 6,68 (2,23; 20,01), 0	NA	NA	NA
	Grupo 2 ³ OR 2,99 (1,58; 5,67), 26	OR 3,28 (1,89; 5,68), 63	NA	NA	NA
Newport, 2015	OR 9,87 (4,37; 22,29), 0	NA	NA	NA	NA
Dias, 2022	NA	NA	NA	NA	NA

Nota: ¹Avaliação durante períodos diferentes para alguns estudos; ²Cetamina vs Antidepressivos; ³Cetamina vs Placebo; D: D de Cohen; G: Delta Glass; I²: mensuração de heterogeneidade; NA: Não avaliado; OR: odds ratio RR: Rate Ratio; SMD: Standardized Mean Difference

Qualidade metodologia das revisões sistemáticas (AMSTAR-2)

A maioria dos estudos apresentou qualidade criticamente baixa (n=13/21, 61,9%) ou baixa (n=6/21, 28,5%), segundo a ferramenta AMSTAR-2 (Tabela 4). Os principais motivos que justificaram o rebaixamento dos artigos quanto à qualidade metodológica foram: a) ausência de lista de artigos excluídos (n=19/21,

90,4%), b) ausência de discussão e interpretação dos resultados ponderando o risco de viés dos estudos primários (n=12/21, 57%), c) indisponibilidade das estratégias de busca (n=12/21, 57%). Dos 21 artigos incluídos, dois estudos (9,5%) apresentaram qualidade moderada^{22,23} e nenhum foi considerado de alta qualidade metodológica.



Tabela 3. Medidas de efeito de segurança.

Autor, ano	Eventos adversos RR ou OR (IC 95%) I ² (%)	Eventos adversos sérios RR ou OR (IC 95%) I ² (%)	Descontinuação por evento adverso RR ou OR (IC 95%) I ² (%)
Bahji, 2021	RR 1.87 (1,0271; 3,4076), 0	NA	RR 0.96 (0.7234; 1.291), 40,5
Bahji, 2022	OR 2,14 (0,82; 5,60), 62	NA	RR 1,56 (1,0; 2,45), <1
Chen, 2023	NA	NA	NA
Fond, 2014	NA	NA	NA
Hochschild, 2021	NA	NA	NA
Kishimoto, 2016	NA	NA	NA
Lee, 2015	NA	NA	NA
Levinta, 2022	NA	NA	NA
Maguire, 2020	NA	NA	NA
Marcantoni, 2020	NA	NA	NA
McGirr, 2015	NA	NA	OR 1,95 (0,86; 4,42), NA
Memon, 2020	NA	NA	NA
Price, 2022	NA	NA	NA
Romeo, 2015	NA	NA	NA
Wilkinson, 2018	NA	NA	NA
Witt, 2020	NA	NA	NA
Xiong, 2021	NA	NA	NA
Xu, 2016	NA	NA	NA
Yuan, 2020	NA	NA	NA
Newport, 2015	NA	NA	NA
Dias, 2022	NA	NA	NA

Nota: I²: mensuração de heterogeneidade; NA: Não avaliado; OR: odds ratio RR: Rate Ratio;

Tabela 4. Avaliação da qualidade metodológica.

Autor, ano	Q1 ¹	Q2	Q3	Q4 ¹	Q5	Q6	Q7 ¹	Q8	Q9 ¹	Q10	Q11 ¹	Q12	Q13 ¹	Q14	Q15 ¹	Q16	AG	
Bahji, 2021	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	M
Bahji, 2022	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	M
Chen, 2023	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	CB
Fond, 2014	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	B	
Hochschild, 2021	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	Sim	NA	NA	Sim	CB	
Kishimoto, 2016	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	CB	
Lee, 2015	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	B	
Levinta, 2022	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	Não	NA	NA	Sim	CB	
Maguire, 2020	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	NA	NA	Não	NA	NA	Sim	CB	
Marcantoni, 2020	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	B	
McGirr, 2015	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	B	
Memon, 2020	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	Sim	NA	Sim	Sim	CB	
Price, 2022	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	B	
Romeo, 2015	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	CB	
Wilkinson, 2018	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	CB	
Witt, 2020	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	B	
Xiong, 2021	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	CB	
Xu, 2016	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	CB	
Yuan, 2020	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	CB	
Newport, 2015	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	CB	
Dias, 2022	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Sim	NA	NA	Não	NA	NA	Sim	CB	

Nota: ¹Questões Críticas; AG: Avaliação Global; B: Baixo; CB: Criticamente baixo; M: Moderado; NA: não se aplica; Q1: As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? Q2: O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificava quaisquer desvios significativos do protocolo? Q3: Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? Q4: Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica? Q5: Os revisores realizaram a seleção dos estudos em duplicata? Q6: Os revisores realizaram a extração de dados em duplicata? Q7: Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? Q8: Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? Q9: Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais incluídos na revisão? Q10: Os autores da revisão informaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? Q11: Se foi realizada meta-análise, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados? Q12: Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou de outra síntese de evidências? Q13: Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés nos estudos primários ao interpretar/discutir os resultados da revisão? Q14: Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? Q15: Se realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequenos estudos) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? Q16: Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

Discussão

A presente overview revelou que a cetamina intravenosa nas doses de 0,1 a 1mg/kg apresenta eficácia superior em relação aos comparadores testados para o tratamento de depressão unipolar refratária maior, especialmente no que diz respeito a resposta ao tratamento, taxa de remissão e melhora dos escores de instrumentos de depressão. Paralelamente, apesar de poucas revisões sistemáticas explorarem o perfil de segurança (n=3/21, 14,2%), a cetamina administrada pela via intravenosa apresentou taxas de reações adversas e de descontinuação ao tratamento semelhante em relação aos grupos controle na maioria dos casos.

Os regimes posológicos empregados nos estudos foram em sua maioria homogêneos, destacando-se principalmente a dose 0,5mg/kg em dose única, na qual esteve associada a uma redução rápida de sintomas depressivos em pacientes com refratariedade ao tratamento convencional^{18,19,31}. Ao ser avaliada em períodos distintos, a cetamina também demonstrou atividade sustentada por um período de 72h²⁵, podendo prolongar os efeitos antidepressivos por até uma semana³².

Por outro lado, observou-se uma equivalência da cetamina com a escetamina intranasal na redução dos sintomas de ideação suicida, sugerindo que ambas as formas farmacêuticas podem ser eficazes nesse contexto²⁶. Já em comparação com o midazolam, um estudo sem meta-análise evidenciou que a cetamina não demonstrou superioridade em reduzir sintomas de ideação suicida em um período de 24 horas, reforçando que o seu efeito se manifesta de maneira mais expressiva após 48 horas de administração em dose única²⁹. É importante ressaltar ainda que este mesmo estudo evidenciou que nos três primeiros dias após a administração da cetamina, houve melhora significativa dos sintomas de ideação suicida, sugerindo um impacto positivo a curto prazo. No entanto, para a eficácia a longo prazo, especialmente em casos mais graves, considera-se necessário mais pesquisas, principalmente com o intuito de definir os melhores intervalos posológicos²⁹.

Além disso, os pacientes avaliados demonstraram boa tolerabilidade ao medicamento, com apenas dois casos de eventos adversos graves descritos com apresentação de sintomas de ideação suicida e bradicardia seguida de hipotensão, mas que não resultaram em abandono dos ensaios³³. Dentre aqueles que apresentaram efeitos adversos leves^{18,27,28,32,33}, um estudo reportou diminuição desses eventos em até 80 minutos¹⁷, e outro descreveu 14 efeitos adversos distintos, mas sem gravidade maior, tais como ansiedade, visão turva, dissociação, tontura, dor de cabeça, diminuição do apetite, nervosismo, náusea, inquietação, tosse, sudorese e tremor¹⁵. Os efeitos adversos descritos em literatura associam a cetamina a um despertar prolongado da anestesia quando utilizada em doses mais altas (1 a 2mg/kg), estando presente em mais de 10% dos casos e, para os demais efeitos, a literatura traz dados de efeitos adversos pós-comercialização com colangite³⁴, sialorreia³⁴, laringoespasmos³⁵, aumento ou redução da pressão arterial³⁶, arritmia³⁶, disúria³⁷, urgência urinária³⁷, e alucinações³⁵. Outro estudo que avaliou os efeitos adversos da cetamina em pacientes com depressão refratária demonstrou que os efeitos cardiovasculares, como bradicardia e redução da pressão arterial, foram os mais reportados, seguido de efeitos psiquiátricos, como agitação e irritabilidade, com resolução em até 90 minutos³⁸.

Vale ressaltar a existência de vários pontos de heterogeneidade entre as revisões sistemáticas incluídas, dentre eles os comparadores testados, os quais foram representados por

medicamentos de diferentes classes (ex. midazolam e propofol) ou ainda pelo placebo/solução salina. Contudo, a cetamina é considerada uma terapia adjuvante aos antidepressivos já utilizados na prática clínica, representando uma alternativa terapêutica para casos de refratariedade ao tratamento^{39,40}; portanto, os pacientes randomizados para o grupo placebo ou solução salina não estavam isentos de tratamento antidepressivo.

Adicionalmente, os instrumentos utilizados para o monitoramento da depressão não foram necessariamente os mesmos entre os estudos, sendo representada, na maioria dos casos, pelas seguintes ferramentas: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS)⁴¹ e suas adaptações, *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS)⁴² e suas adaptações, *Modified Scale for Suicidal Ideations* (MSSI)⁴³, *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)⁴⁴, *Beck Scale for Suicide Ideation* (BSS)⁴⁵, *Beck Hopelessness Scale* (BHS)⁴⁶ e *Mini-mental Status Examination* (MMSE)⁴⁷.

Outro ponto que contribui para a heterogeneidade entre as revisões sistemáticas e entre os próprios estudos primários incluídos é a definição dos desfechos, uma vez que não há um consenso universal para tal. Como exemplo, destaca-se o estudo de Marcantoni et al., 2020, que define resposta ao tratamento como redução de 50% nos escores de depressão em relação aos valores basais, enquanto Bahji et al., 2022, define o mesmo desfecho como a porcentagem de melhora em relação ao valor basal do score MADRS associado a um efeito rápido da cetamina (em aproximadamente 1 dia após a infusão), não determinando a taxa de redução desse score.

Em 2020, Lima et al. publicou uma revisão semelhante a esta, identificando resultados comparáveis. No entanto, esse estudo abordou a eficácia e segurança de qualquer forma farmacêutica de cetamina (intravenosa, oral, intranasal) em comparação com outros tratamentos, não restringindo exclusivamente para depressão unipolar, mas também para a bipolar. Os autores reforçaram a eficácia do tratamento com cetamina, aliado a um bom perfil de tolerabilidade. Contudo, apesar da adoção de critérios de elegibilidade menos restritos, os autores incluíram menos estudos em relação à presente overview (n=11). Além disso, esta *overview* optou por restringir a forma farmacêutica intravenosa da cetamina visto sua maior acessibilidade em instituições de saúde de uma forma geral. Outro ponto destacado na revisão de Lima et al, 2020 foi a escassez de dados estatísticos para os efeitos adversos da cetamina endovenosa, de maneira semelhante a identificada neste estudo, sendo reportados apenas dados referentes à cetamina oral e escetamina. Ademais, as revisões sistemáticas incluídas pelos autores foram consideradas de qualidade baixa ou criticamente baixa, conforme a ferramenta AMSTAR-2, assim como a identificado no presente estudo.

Com relação a qualidade das revisões sistemáticas incluídas, cabe reforço aos pesquisadores, revisores e editores de revistas científicas a cobrança por maior rigor metodológico quanto ao processo de execução e reporte dos resultados. Trabalhos semelhantes na área da saúde já identificaram falhas neste processo, situação que pode comprometer a confiabilidade ou ainda na tomada de decisões na prática clínica⁴⁹⁻⁵¹.

A presente overview não está livre de limitações. Assim como toda busca sistemática, alguns registros de interesse podem não ter sido capturados; entretanto, a busca manual não identificou nenhum estudo adicional. Vários pontos de heterogeneidade foram identificados pelos estudos selecionados, assim como qualidade metodológica reduzida, situação que reforça a necessidade de

novos estudos primários e secundários que forneçam respostas mais concretas e robustas acerca deste tema. Além disso, a definição de resposta ao tratamento difere entre os estudos, uma vez que não há padronização na literatura a respeito disso. O reporte pobre dos estudos sobre eventos adversos também dificulta o alcance de conclusões mais assertivas a respeito da segurança da cetamina intravenosa. Por fim, reitera-se ainda, que as limitações metodológicas dos estudos incluídos em cada revisão sistemática não podem ser excluídas.

Conclusão

As revisões sistemáticas incluídas nesta *overview* revelaram, de maneira geral, maior eficácia da cetamina intravenosa para o tratamento de depressão unipolar maior refratária ao tratamento convencional em relação aos comparadores testados, especialmente em termos de resposta ao tratamento, taxa de remissão e melhora dos escores de instrumentos de depressão, aliado a um bom perfil de segurança. Contudo, os benefícios clínicos observados foram imediatos ou em poucos dias após a infusão do medicamento, revelando a necessidade de grandes *trials* de boa qualidade metodológica que respondam o intervalo posológico ideal para garantir a manutenção dos efeitos por maior tempo, associado a tolerabilidade aceitável. Adicionalmente, a baixa qualidade dos estudos incluídos exige que os resultados sejam interpretados com cautela e infere sobre a necessidade de interpretar os resultados com cautela.

Fonte de financiamento

Os autores declaram não haver fontes de financiamento para a realização deste trabalho.

Colaboradores

Concepção e orientação do projeto (AF); Análise dos dados (AF, FH e GP); Interpretação dos dados (AF, FH e GP); Redação do artigo (AF e GP); Revisão crítica do conteúdo (AF e GP).

Agradecimento

Ao Programa de Residência Multiprofissional do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Referências

1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2014.
2. Alnefeesi Y, Chen-Li D, Krane E, *et al.* Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review & meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2022;151:693-709. DOI:10.1016/j.jpsychires.2022.04.037
3. Cipriani A, Barbui C, Butler R, *et al.* Depression in adults: drug and physical treatments. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011:1003.
4. Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(12):1265-1273. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2010.151
5. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub.* 2018;30(3):273-284. DOI:10.24869/psyd.2018.273
6. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, *et al.* Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2020;37(2):134-145. DOI:10.1002/da.22968
7. Gafcecki P, Samochowiec J, Mikułowska M, Szulc A. Treatment-Resistant Depression in Poland-Epidemiology and Treatment. *J Clin Med.* 2022;11(3):480. DOI:10.3390/jcm11030480
8. Zhdanova M, Pilon D, Ghelelerter I, *et al.* The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry.* 2021;82(2):20m13699. DOI:10.4088/JCP.20m13699
9. Swainson J, McGirr A, Blier P, *et al.* The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder: Recommendations Du Groupe De Travail Du Réseau Canadien Pour Les Traitements De L'humeur Et De L'anxiété (Canmat) Concernant L'utilisation De La Kétamine Racémique Chez Les Adultes Souffrant De Trouble Dépressif Majeur [published correction appears in *Can J Psychiatry.* 2021 Dec;66(12):1102]. *Can J Psychiatry.* 2021;66(2):113-125. DOI:10.1177/0706743720970860
10. Memon RI, Naveed S, Faquih AE, *et al.* Effectiveness and Safety of Ketamine for Unipolar Depression: a Systematic Review. *Psychiatr Q.* 2020;91(4):1147-1192. DOI:10.1007/s11126-020-09830-6
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. Published 2021 Mar 29. DOI:10.1136/bmj.n71
12. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, *et al.* *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2* (updated February 2021). Cochrane, 2021
13. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 4.413, de 29 de outubro de 2020. Dispõe sobre o uso intranasal do cloridrato de cetamina para pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior resistente ao tratamento. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 03 de novembro de 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-4.413-de-29-de-outubro-de-2020-285775352>. Acesso em: 28 de outubro de 2024.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. Published 2017 Sep 21. DOI:10.1136/bmj.j4008
15. Yuan Z, Chen Z, Xue M, *et al.* Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2020;80:169-181. DOI:10.1016/j.jocn.2020.08.013
16. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, *et al.* The Effect of a



- Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2018;175(2):150-158. DOI:10.1176/appi.ajp.2017.17040472
17. Levinta A, Meshkat S, McIntyre RS, *et al.* The association between stage of treatment-resistant depression and clinical utility of ketamine/esketamine: A systematic review. *J Affect Disord*. 2022;318:139-149. DOI:10.1016/j.jad.2022.08.050
18. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, *et al.* Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol Med*. 2016;46(7):1459-1472. DOI:10.1017/S0033291716000064
19. Lee EE, Della Selva MP, Liu A, *et al.* Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(2):178-184. DOI:10.1016/j.genhosppsych.2015.01.003
20. Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D, *et al.* The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021;134:57-68. DOI:10.1016/j.jpsychires.2020.12.038
21. Maguire L, Bullard T, Papa L. Ketamine for acute suicidality in the emergency department: A systematic review. *Am J Emerg Med*. 2021;43:54-58. DOI:10.1016/j.ajem.2020.12.088
22. Memon RI, Naveed S, Faquih AE, *et al.* Effectiveness and Safety of Ketamine for Unipolar Depression: a Systematic Review. *Psychiatr Q*. 2020;91(4):1147-1192. DOI:10.1007/s11126-020-09830-6
23. Fond G, Loundou A, Rabu C, *et al.* Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(18):3663-3676. DOI:10.1007/s00213-014-3664-5
24. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, *et al.* A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med*. 2015;45(4):693-704. DOI:10.1017/S0033291714001603
25. Witt K, Potts J, Hubers A, *et al.* Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials [published correction appears in *Aust N Z J Psychiatry*. 2020 Jul;54(7):766]. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(1):29-45. DOI:10.1177/0004867419883341
26. Chen CC, Zhou N, Hu N, *et al.* Acute Effects of Intravenous Sub-Anesthetic Doses of Ketamine and Intranasal Inhaled Esketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:587-599. Published 2023 Mar 14. DOI:10.2147/NDT.S401032
27. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis [published correction appears in *J Affect Disord*. 2020 Nov 20;]. *J Affect Disord*. 2021;278:542-555. DOI:10.1016/j.jad.2020.09.071
28. Bahji A, Zarate CA, Vazquez GH. Efficacy and safety of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(6):853-866. DOI:10.1080/14740338.2022.2047928
29. Hochschild A, Grunebaum MF, Mann JJ. The rapid anti-suicidal ideation effect of ketamine: A systematic review. *Prev Med*. 2021;152(Pt 1):106524. DOI:10.1016/j.ypmed.2021.106524
30. Dias IKS, Silva JKD, Gomes Júnior SR, *et al.* Use of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review. *J. bras. psiquiatr*. 2022;71:247-252. DOI: 10.1590/0047-2085000000371
31. Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 - January 2019. *J Affect Disord*. 2020;277:831-841. DOI:10.1016/j.jad.2020.09.007
32. Romeo B, Choucha W, Fossati P, *et al.* Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res*. 2015;230(2):682-688. DOI:10.1016/j.psychres.2015.10.032
33. Xu Y, Hackett M, Carter G, *et al.* Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(4):pyv124. DOI:10.1093/ijnp/pyv124
34. Cotter S, Wong J, Gada N, *et al.* Repeated or Continuous Medically Supervised Ketamine Administration Associated with Hepatobiliary Adverse Events: A Retrospective Case Series. *Drug Saf*. 2021;44(12):1365-1374. DOI:10.1007/s40264-021-01120-9
35. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, *et al.* Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med*. 2011;57(5):449-461. DOI:10.1016/j.annemergmed.2010.11.030
36. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, *et al.* Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(8):957-964. DOI:10.1177/0091270009337941
37. Wei YB, Yang JR, Yin Z, *et al.* Genitourinary toxicity of ketamine. *Hong Kong Med J*. 2013;19(4):341-348. DOI:10.12809/hkmj134013
38. Short B, Fong J, Galvez V, *et al.* Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(1):65-78. DOI:10.1016/S2215-0366(17)30272-9
39. Malhi GS, Bell E, Bassett D, *et al.* The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2021;55(1):7-117. DOI:10.1177/0004867420979353
40. McQuaid JR, Buelte A, Capaldi V, *et al.* The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2022;175(10):1440-1451. DOI:10.7326/M22-1603
41. Müller MJ, Szegedi A, Wetzel H, *et al.* Moderate and severe depression. Gradients for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *J Affect Disord*. 2000;60(2):137-140. DOI:10.1016/S0165-0327(99)00162-7
42. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(8):742-747. DOI:10.1001/archpsyc.1988.01800320058007

43. Miller IW, Norman WH, Bishop SB, *et al.* The Modified Scale for Suicidal Ideation: reliability and validity. J Consult Clin Psychol. 1986;54(5):724-725. DOI:10.1037//0022-006x.54.5.724
44. Posner K, Brent D, Lucas C, *et al.* Columbia-suicide severity rating scale (C-SSRS). Columbia University Medical Center. 2008; 10.
45. Beck AT, Steer RA, Ranieri WF. Scale for Suicide Ideation: psychometric properties of a self-report version. J Clin Psychol. 1988;44(4):499-505. DOI:10.1002/1097-4679(198807)44:4<499::aid-jclp2270440404>3.0.co;2-6
46. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. J Consult Clin Psychol. 1974;42(6):861-865. DOI:10.1037/h0037562
47. O'Neill D. The Mini-Mental Status Examination. J Am Geriatr Soc. 1991;39(7):733. DOI:10.1111/j.1532-5415.1991.tb03636.x
48. Lima TM, Visacri MB, Aguiar PM. Use of ketamine and esketamine for depression: an overview of systematic reviews with meta-analyses. Eur J Clin Pharmacol. 2022;78(3):311-338.. DOI:10.1007/s00228-021-03216-8
49. Page MJ, Shamseer L, Altman DG, *et al.* Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study. PLoS Med. 2016;13(5):e1002028. Published 2016 May 24. DOI:10.1371/journal.pmed.1002028
50. Bonetti AF, Tonin FS, Della Rocca AM, *et al.* Methodological quality and risk of bias of meta-analyses of pharmacy services: A systematic review. Res Social Adm Pharm. 2022;18(3):2403-2409. DOI:10.1016/j.sapharm.2020.12.011
51. Tonin FS, Borba HH, Leonart LP, *et al.* Methodological quality assessment of network meta-analysis of drug interventions: implications from a systematic review. Int J Epidemiol. 2019;48(2):620-632. DOI:10.1093/ije/dyy197