

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

GLEYCE KELLY DE ANDRADE BATISTA
MIRELLY GOMES FERREIRA
SAMYLLES MARTINS DE ARRUDA

**ESCETAMINA COMO ALTERNATIVA NO
TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE**

RECIFE

2022

**GLEYCE KELLY DE ANDRADE BATISTA
MIRELLY GOMES FERREIRA
SAMYLLES MARTINS DE ARRUDA**

**ESCETAMINA COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO
RESISTENTE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientadora: Prof. Ms^a. Janira Maria Nascimento Alves.

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

B333e Batista, Gleyce Kelly de Andrade
Escetamina como alternativa no tratamento da depressão resistente. /
Gleyce Kelly de Andrade Batista, Mirelly Gomes Ferreira, Samylles Martins
de Arruda. - Recife: O Autor, 2022.

33 p.

Orientador(a): Ma. Janira Maria Nascimento Alves.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Escetamina. 2. Transtorno depressivo maior. 3. Inovação. I.
Ferreira, Mirelly Gomes. II. Arruda, Samylles Martins de. III. Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente à Deus, por ter nos dado forças para ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo dessa jornada, desde o início da graduação até a finalização deste trabalho de conclusão de curso.

Aos professores que sempre estiveram dispostos a ajudar e contribuir para um melhor aprendizado, nos proporcionando o conhecimento e progresso acadêmico, em especial à nossa orientadora Ms^a. Janira Maria, pelo suporte, correções pertinentes e incentivos.

Aos nossos familiares, pela assistência, força e amor incondicionais. Por estarem ao nosso lado nos momentos mais difíceis, sem vocês a realização de mais um sonho não seria possível.

Aos nossos colegas de curso, com quem convivemos intensamente durante os últimos cinco anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que nos permitiram crescer como seres humanos e profissionais.

Aos nossos amigos, pelo apoio, pelos momentos de descontração, pelo ombro oferecido para lágrimas e longas conversas, essenciais para a nossa sanidade e equilíbrio.

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior é caracterizado principalmente pela perda de interesse em realizar atividades cotidianas e tristeza constante, sendo considerado a principal causa de incapacidade a nível mundial atualmente. Os antidepressivos, fármacos que atuam no sistema monoaminérgico, são utilizados como tratamento de primeira escolha para esta condição. No entanto, estima-se que um terço das pessoas acometidas com este transtorno são resistentes ao tratamento com os antidepressivos. A Escetamina, enantiômero da Cetamina, passou a ser considerada uma substância opcional, apontando efeitos mais rápidos e eficazes em relação aos fármacos comuns, devido à sua interferência direta na liberação do Glutamato para o meio extracelular. O objetivo deste trabalho foi explanar e discutir sobre a eficácia, vantagens e desvantagens da utilização da Escetamina em pacientes que não respondem à tratamentos farmacológicos tradicionais de maneira satisfatória. Nesta revisão de literatura foram utilizados como base de dados o Google Acadêmico, o Pubmed e o Scielo, foram selecionados artigos entre os anos de 2011 e 2021 que embasaram toda a discussão acerca do assunto. Foram analisados seis ensaios clínicos, duplo-cego, randomizados, sendo cinco de curta duração (quatro semanas) e um ensaio de longa duração que avaliou os efeitos do uso da Escetamina a longo prazo. Nos seis estudos, os pacientes foram escolhidos de forma aleatória para receber Escetamina (Spravato®) ou um spray nasal com placebo em combinação com um antidepressivo convencional. Nos ensaios clínicos observados comparando o uso da Escetamina com outros fármacos em portadores de Depressão Resistente ao Tratamento, associados ou não a terapias alternativas, essa substância apresentou resultados rápidos e satisfatórios, com pacientes atingindo resposta terapêutica em até uma semana após sua administração, bem como a redução significativa nas escalas de monitoramento dos sintomas depressivos. Tonturas, vertigens, dores de cabeça, aumento da pressão arterial foram os principais efeitos adversos relatados pelos pacientes. A Escetamina teve resultados favoráveis em todos os estudos analisados, com eficácia comprovada na redução dos sintomas depressivos mais rapidamente do que a monoterapia com antidepressivos orais tradicionais. Contudo, a realização de novas pesquisas é de grande importância a fim de possibilitar maiores evidências sobre seu mecanismo de ação e efeitos colaterais para garantir maior segurança na sua utilização.

Palavras-chave: Escetamina; Transtorno Depressivo Maior; Inovação.

RESUMO EM LÍNGUA ESTRANGEIRA

Major Depressive Disorder is mainly characterized by loss of interest in performing daily activities and constant sadness, being considered the main cause of disability worldwide today. Antidepressants, drugs that act on the monoaminergic system, are used as the first-choice treatment for this condition. However, an estimated one-third of people with this disorder are resistant to treatment with antidepressants. Esketamine, the enantiomer of Ketamine, came to be considered an optional substance, indicating faster and more effective effects compared to common drugs, due to its direct interference in the release of Glutamate to the extracellular environment. The objective of this study was to explain and discuss the efficacy, advantages and disadvantages of using Esketamine in the treatment of patients who do not respond satisfactorily to traditional pharmacological treatments. In this literature review, Google Scholar, Pubmed and Scielo were used as a database, articles were selected between the years 2011 and 2021 that supported the entire discussion on the subject. Six double-blind, randomized clinical trials were analyzed, five of which were short-term (four weeks) and one long-term trial that evaluated the long-term effects of ketamine use. In all six studies, patients were randomly assigned to receive Esketamine (Spravato®) or a placebo nasal spray in combination with a conventional antidepressant. In the clinical trials observed comparing the use of Esketamine with other drugs in patients with Treatment-Resistant Depression, associated or not with alternative therapies, this substance presented rapid and satisfactory results, with patients reaching a therapeutic response within one week after its administration, as well as significant reduction in depressive symptoms monitoring scales. Dizziness, vertigo, headache, increased blood pressure were the main adverse effects reported by patients. Esketamine was shown to be effective in all studies analyzed, with proven efficacy in reducing depressive symptoms faster than monotherapy with traditional oral antidepressants. However, further research is of great importance in order to provide greater evidence on its mechanism of action and side effects to ensure greater safety in its use.

Keywords: Esketamine; Major Depressive Disorder; Innovation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT - 5-Hidroxitriptamina

AD - Antidepressivos

ADT - Antidepressivos Tricíclicos

AMPA - Ácido Alfa-Amino-3-hidróxi-metil-5,4-isoxazolpropiônico

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AT - Antidepressivos Atípicos

BDI - Beck's Depression Inventory

BDNF - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

DA - Dopamina

DM - Depressão Maior

DRT - Depressão Resistente ao Tratamento

DSM - Manual Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais

FDA - Food and Drug Administration

GABA - Ácido Gama-Aminobutírico

ISI - Insomnia Severity Index

ISRN - Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina

ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

IRND - Inibidores da Recaptação da Noradrenalina e Dopamina

IRSN - Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

IMAO - Inibidores de Monoamina Oxidase

MADRS - Montgomery-AsbergScale

NA - Noradrenalina

NE - Norepinefrina

NMDA - N-Metil-D-Aspartato

OMS - Organização Mundial de Saúde

PHQ-9 - Patient Health Questionnaire

PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index

SDS - Sheehan Disability Scale

SERT - Transportador de Serotonina

SNC - Sistema Nervoso Central

TDM - Transtorno Depressivo Maior

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 REFERENCIAL TEÓRICO	09
2.1 Transtorno Depressivo Maior (TDM)	09
2.2 Depressão Resistente ao Tratamento (DRT)	09
2.3 Antidepressivos Convencionais.....	11
2.4 Disfunção Glutamatérgica da Depressão	14
2.5 Cloridrato de Escetamina	16
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo Geral.....	20
3.2 Objetivos Específicos.....	20
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
5.1 Escetamina e sua utilização via intranasal.....	21
6 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28

ESCETAMINA COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE

Gleyce Kelly de Andrade Batista

Mirelly Gomes Ferreira

Samylles Martins de Arruda

Janira Maria Nascimento Alves

1 INTRODUÇÃO

A Depressão é definida pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM), como um conjunto de transtornos que apresentam alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade funcional do indivíduo. No DSM há pontos para diferenciar as formas clínicas de depressão, através de escalas de avaliação para definir o diagnóstico, levando em consideração os subtipos característicos da doença e a subjetividade dos resultados, de acordo com a resposta do paciente e as interpretações clínicas, por ser um transtorno multifatorial e complexo (SILVA, M. L., et al., 2019)

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é caracterizado por sintomas como irritabilidade, ansiedade e apatia generalizada. Afeta em média 5% da população, onde 1% destes não apresenta reações satisfatórias aos tratamentos convencionais. Os medicamentos que modulam neurotransmissores, como a dopamina e a serotonina, moléculas envolvidas nas sensações de alegria e bem-estar, são a primeira escolha para o tratamento de pacientes portadores do TDM (OLIVEIRA, F. J. et al., 2021).

Os antidepressivos tradicionais apresentam resultado satisfatório na maior parte dos diagnósticos, porém, alguns efeitos colaterais ainda são observados com cautela, pois inviabilizam atividades exercidas rotineiramente. Em alguns casos essas mesmas substâncias não apresentam qualquer benefício notório, mesmo que combinadas ou em dosagem máxima, acarretando piora nos sintomas primários observados na maioria dos prontuários médicos (KOWALSKI, L. et. al., 2021).

Uma parcela significativa de pacientes depressivos não atinge a remissão do quadro sintomático, mesmo recebendo tratamento adequado, ocasionando a chamada Depressão Resistente ao Tratamento (DRT). Várias tentativas de encontrar novos fármacos ou até minimizar os efeitos dos já existentes no mercado, tem sido realizadas sem sucesso, até que a descoberta de um novo mecanismo modulado pelo Glutamato trouxe novas perspectivas de desenvolvimento de um medicamento que pudesse suprir a necessidade de pacientes portadores de depressão resistente (KOWALSKI, L. et. al., 2021).

Os receptores glutamatérgicos desempenham importante papel em doenças mentais. De acordo com mecanismos descobertos, fármacos antagonistas desses receptores poderiam causar efeitos ansiolíticos e antidepressivos minimizando as principais manifestações clínicas da depressão (RODRIGUES, J.M.G., 2020). A Escetamina, enântiômero da Cetamina, foi apresentada como uma possível alternativa para depressivos resistente (FREEDMAN, R. et al., 2018), atuando diretamente nos receptores de Glutamato e modulando a transmissão neuronal (RODRIGUES, J.M.G., 2020).

A Escetamina possui apresentação inovadora, modo spray, em comparação a outros medicamentos tradicionais normalmente utilizados para a mesma finalidade. Para uma farmacoterapia eficaz faz-se necessária sua administração em conjunto com um antidepressivo oral, que atua como um coadjuvante, demonstrando ação terapêutica mais rápida e superior às demais substâncias, embora que em monoterapia, também tenha demonstrado resultados promissores (RODRIGUES, J.M.G., 2020).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Transtorno Depressivo Maior (TDM)

O Transtorno Depressivo Maior ou depressão maior é um distúrbio afetivo e incapacitante, altamente prevalente na população em geral. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) mais de 300 milhões de pessoas no mundo são acometidas por esta condição. O TDM possui uma fisiopatologia complexa que envolve vários fatores: genéticos, ambientais e psicológicos. As principais hipóteses para a etiologia da depressão são desregulações nos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico e a deficiência de aminas biológicas, em especial a noradrenalina (NA) e a 5-hidroxitriptamina (5-HT) (AZEVEDO, L. C. M.; SANTOS, N. L., 2020).

No diagnóstico do Transtorno Depressivo Maior, o indivíduo precisa apresentar cinco dos nove sintomas descritos no DSM durante o período de duas semanas, estes incluem: Humor deprimido, anedonia (perda da satisfação e interesse em realizar as atividades do dia a dia), perda ou ganho significativo de peso, insônia ou hipersonia, agitação, fadiga, sentimentos de inutilidade ou culpa, capacidade diminuída para pensar ou se concentrar e pensamentos recorrentes de morte, podendo variar de acordo com o paciente (FAGUNDES, G. O., 2021).

Além de alterações psíquicas, a depressão incita alterações fisiológicas no corpo humano, podendo desencadear outras doenças. Pacientes acometidos com esta psicopatologia podem vir a apresentar baixas no sistema imunológico e maiores episódios de problemas inflamatórios e infecciosos, acarretando acidentes cardiovasculares e possível hipertensão (BOLFE, G. K., 2019).

2.2 Depressão Resistente ao Tratamento (DRT)

Aproximadamente um terço dos pacientes acometidos com TDM não apresentam melhora significativa realizando tratamentos convencionais. A resposta inadequada ou ausente ao uso de medicamentos tradicionais demonstra a reincidência e resistência do TDM. Assim sendo, esta condição passa a ser considerada como uma Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), denominada como a ausência de qualquer nível de remissão à farmacoterapia a partir de dois ensaios clínicos de classes diferentes de antidepressivos, após determinado tempo de uso e dosagem adequada (SOUZA, I. T. et al., 2021).

A explicação para tal resistência permanece sem esclarecimento plausível, pois, a neurobiologia da depressão é muito complexa e envolve questões como neurotransmissão, níveis hormonais, complexo neuronal, além da subjetividade de cada paciente (CARDOSO, T. F., 2018). Diversos pontos são passíveis de observação para este tipo de quadro clínico, como: Um possível aumento na dosagem do psicofármaco já utilizado, mudança do mesmo bem como revisão de sua classe terapêutica; análise da posologia; verificação do tempo de tratamento, relevante, averiguar a coerência da resposta do paciente com o esperado pelo mecanismo de ação do fármaco (MAGARAGGIA, I. et al., 2021).

Algumas abordagens distintas são propostas para o combate a DRT, tais como, a potencialização e a substituição. A potencialização consiste na adição de um segundo agente farmacológico, não-antidepressivo, juntamente ao antidepressivo em uso e tem como vantagem o início de ação rápida e a promoção contínua dos benefícios adquiridos no tratamento anterior, porém torna-se preocupante para uma possível interação medicamentosa e o aumento da probabilidade de efeitos colaterais (SOUZA, I. T. et al., 2021).

A estratégia de substituição pode ser realizada com um fármaco de mesma classe ou de classe distinta. No caso de fármacos de mesma classe são necessários cuidados com a toxicidade e com o mecanismo de descontinuidade. Caso contrário, classes distintas, a adesão ao novo tratamento pode aumentar devido à melhora de expectativas do paciente. Como desvantagem, o período de adequação ao segundo fármaco pode sofrer um aumento relevante, dessa maneira, a obtenção da resposta terapêutica do mesmo será mais lenta (CARDOSO, T. F., 2018).

Além da farmacoterapia, existem outras medidas que podem ser adotadas em conjunto para atingir a remissão da DRT, como a intensificação ou introdução da psicoterapia, alterações no estilo de vida e técnicas de neuromodulação (FRANCO, F. M. et al., 2020).

2.3 Antidepressivos Convencionais

Os antidepressivos tradicionais são normalmente utilizados para o tratamento de pacientes portadores do TDM. Os mais comuns pertencem à classe dos psicofármacos que possuem atuação direta no Sistema Nervoso Central (SNC). Dentre eles estão: Inibidores de Monoamina-oxidase (IMAO), Antidepressivos Tricíclicos (ADT), Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs), Inibidores da Recaptação da Noradrenalina e Dopamina (IRND), Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN) e os Antidepressivos Atípicos (ATs) (AZEVEDO, L. C. M.; SANTOS, N. L.,2020).

Tabela 1 - Classes e exemplos de antidepressivos

Classe	Exemplos de Fármacos
Inibidores de Monoamina-oxidase (IMAO)	Iproniazida, fenilzina, isocarboxazida, moclobemida
Antidepressivos Tricíclicos (ADT)	Imipramina, nortriptilina, clomipramina
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs)	Paroxetina, fluoxetina, sertalina, citalopram, escitalopram
Inibidores da Recaptação da Noradrenalina e Dopamina (IRND)	Cloridrato de Bupropiona, ziban, zetron
Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN)	Reboxetina, viloxazina
Antidepressivos Atípicos (ATs)	Mirtazapina, trazodona, Duloxetina

FONTE: Elaborada pelos autores, 2022.

Os Inibidores de Monoamina-oxidase formam a primeira classe de antidepressivos utilizados. São responsáveis pela inibição da ação da Enzima Monoamina Oxidase (IMAO), que degrada o 5-HT (receptor de neurotransmissores e mediador de sinais periféricos), da noradrenalina (NA) e dopamina (DA). A frequência de prescrição dos Inibidores de Monoamina-oxidase tem diminuído na prática clínica, devido à sua toxicidade, interações alimentares e medicamentosas potencialmente letais (JÚNIOR, E. C.; TREVISAN, M., 2021).

Os Antidepressivos Tricíclicos agem de modo a reduzir a recaptação de 5-HT e NA, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. São prescritos em casos de DRT que não respondem à utilização de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina ou os Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina. A sua principal desvantagem advém, em grande parte, de seu menor perfil de tolerabilidade em comparação à agentes mais recentes, da dificuldade de seu uso e de sua letalidade em casos de superdosagem (RAMELO, B.C., et al, 2021).

Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina representam uma classe quimicamente diversa de agentes cuja principal ação consiste na inibição do Transportador de Serotonina (SERT), aumentando a atividade serotoninérgica por inibir a recaptação da 5-HT gerando acúmulo deste neurotransmissor na fenda sináptica, elevando sua biodisponibilidade (KOWALSKI, L. et. al., 2021).

Atualmente, esta classe de medicamentos é constituída pelos antidepressivos de uso clínico mais comum, sendo considerada de primeira linha no tratamento da depressão dada à facilidade de sua utilização, segurança em casos de superdosagem, tolerabilidade relativa, baixo custo e amplo espectro (JÚNIOR, E. C.; TREVISAN, M., 2021).

Contudo, a ação terapêutica desses fármacos requer um período de duas a quatro semanas de uso contínuo, que em pacientes acometidos com TDM, prolongam os sintomas depressivos, bem como aumentam o risco de suicídio. Além disso, uma parte significativa destes pacientes não consegue atingir a remissão completa, nem com estratégias de aumento sequencial da dosagem ou mudança de fármacos para outros pertencentes à mesma classe (JÚNIOR, E.C.; TREVISAN, M., 2021).

Vale ressaltar, que em casos de tratamento convencional com Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina, por exemplo, o aumento da atividade serotoninérgica está comumente associado a efeitos adversos consideráveis, como: Náusea, diarreia, diminuição da libido, cefaleia, alterações no sono e no peso, ocasionando a baixa adesão dos pacientes ao tratamento (KOWALSKI, L. et. al., 2021). Além disso, os Inibidores de Monoamina-oxidase e os Antidepressivos Tricíclicos apresentam uma baixa tolerabilidade e janela terapêutica estreita, aumentando assim os riscos de superdosagem e toxicidade (JÚNIOR, E. C.; TREVISAN, M., 2021).

O tratamento de primeira escolha para o TDM é realizado através do uso de Antidepressivos Atípicos (ATs), que são fármacos cujo principal efeito é aumentar a neurotransmissão monoaminérgica através do bloqueio do transportador serotoninérgico e/ou noradrenérgico ou ainda de sua degradação pelos Inibidores de Monoamina-oxidase (RAMELO, B. C., et al, 2021). Os Antidepressivos Atípicos são submetidos à controle especial de acordo com a Portaria SVS/MS nº 344 de 1998 e devem ser comercializados por meio da apresentação e retenção de receituário específico, assim como maior parte dos antidepressivos sintéticos (CRUZ, A. F. P., et al, 2020).

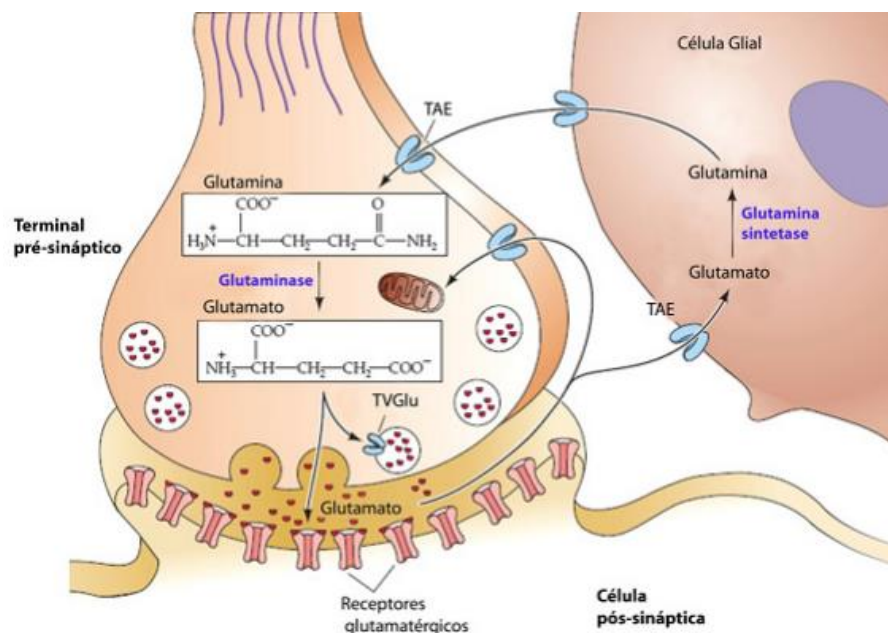
Apesar da Organização Mundial de Saúde (OMS) considerar a depressão como uma das principais causas de incapacitação no mundo, ocupando o quarto lugar entre as dez doenças mais letais, a indústria farmacêutica global não tem investido de forma considerável em novos fármacos voltados para a melhoria da saúde mental. Isso ocorre porque muitos distúrbios mentais não possuem uma fisiopatologia esclarecida, dificultando o desenvolvimento de medicamentos inovadores e mais econômicos como os antidepressivos já encontrados no mercado (JÚNIOR, E.C.; TREVISAN, M., 2021).

2.4 Disfunção Glutamatérgica na Depressão

O Glutamato é o aminoácido livre mais abundante no Sistema Nervoso Central (SNC), sendo assim, o principal neurotransmissor excitatório, embora tenha participação na produção do GABA (Ácido Gama-Aminobutírico), nesse caso sendo o principal neurotransmissor inibitório. Apresenta como função principal a comunicação no circuito neural, além de estar envolvido na plasticidade sináptica, na coordenação motora, no aprendizado, na memória e nas emoções (FILHO, A. J. M. C., 2021).

Para que ocorra o mecanismo glutamatérgico, o Glutamato que está armazenado em vesículas, de acordo com o potencial de ação da célula, é liberado por neurônios pré-sinápticos que estão presentes na fenda sináptica, e em seguida, interage com receptores pós-sinápticos, para executar suas funções (FRANCO, F. M. et al., 2020). Os receptores localizados nos terminais pós-sinápticos são os receptores ionotrópicos, dentre eles dois se destacam: O AMPA (Ácido Alfa-Amino-3-hidróxi-metil-5,4-isoxazolpropiônico) e o NMDA (N-Metil-D-Aspartato). Estes após serem ativados tornam-se permeáveis ao sódio e cálcio (CARDOSO, T. L., 2018).

Figura 1 - Mecanismo Glutamatérgico



FONTE: RUGGIERO, et. al., 2011.

Os transportadores do Glutamato são responsáveis por regular o tempo de ação na fenda sináptica, participando de sua recaptção (FILHO, A. J. M. C., 2021). O tempo de ação na fenda sináptica se destaca por sua rapidez, já que no momento de ligação do Glutamato aos receptores extracelulares ionotrópicos, o AMPA, o fluxo de cátions através da membrana plasmática é liberado, e conseqüentemente, ocorre a despolarização da célula pós-sináptica, o que demonstra sua rápida cinética de ativação e desativação (FRANCO, F. M. et al., 2020).

Os receptores AMPA tornam-se alvos das vias de sinalização que regulam a plasticidade sináptica (respostas adaptativas do SNC frente à estímulos recebidos). O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) é responsável pelo crescimento que regula a formação de sinapses e plasticidade sináptica no SNC e as conexões neuronais funcionais. A manutenção da plasticidade sináptica contribui para os efeitos desejados do antidepressivo de acordo com a regulação da atividade do glutamato e regulação emocional (RODRIGUES, J. M. G., 2020).

Faz-se necessária uma rápida recaptção do glutamato através do transportadores para que a neurotransmissão excitatória permaneça em níveis normais, prevenindo a excitotoxicidade. Acredita-se que o estresse metabólico seria o responsável pela elevação dos níveis dessa substância no meio extracelular e nos receptores pós-sinápticos, desregulando a transmissão neuronal saudável (KOWALSKI, L. et. al., 2021).

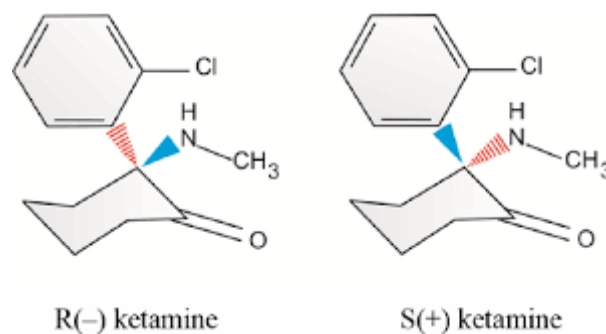
As hipóteses que relacionam o Glutamato a depressão são explicadas através de evidências em que o nível de concentração de Glutamato no plasma e no líquido cefalorraquidiano de pacientes com depressão é maior que em pacientes saudáveis, possuindo relação direta com a promoção da excitotoxicidade que pode vir a ocorrer (KOWALSKI, L. et. al., 2021). Teoricamente, esses altos valores plasmáticos demorariam cerca de cinco semanas para diminuir e mostrar resultados do tratamento com antidepressivos (FILHO, A. J. M. C., 2021).

2.5 Cloridrato de Escetamina

Resultados de tratamentos convencionais evidenciaram a importância de adequação da classe dos antidepressivos aos diferentes perfis de pacientes, avaliando, principalmente, a ocorrência de muitos efeitos adversos. Portanto, tornou-se imprescindível o investimento em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos com essa mesma finalidade (SOUZA, I. T., et al., 2021).

A partir de uma inovação incremental, foi descoberta a Escetamina, enantiômero S da Cetamina racêmica (Figura 1). É um fármaco desenvolvido para ser utilizado em combinação com outro antidepressivo oral, potencializando a farmacoterapia. Possui um mecanismo de ação distinto da Cetamina, porém ainda pouco esclarecido (FEDGCHIN, M., et al, 2019).

Figura 2 - Isômeros ópticos da cetamina.



FONTE: MULLER et al., 2018.

A Escetamina é um fármaco antagonista não seletivo e não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). O NMDA é um receptor agonista do glutamato caracterizado por ser um canal iônico ativado por ligantes, denominados de receptores ionotrópicos, este possui um íon de Mg^{2+} bloqueando seu canal e tem o influxo de íons de Ca^{2+} . Um outro receptor ionotrópico é o AMPA que tem o influxo de Na^{+} após desbloqueado. (CARDOSO, T. L., 2018).

Em sua função antagonista, a Escetamina bloqueia o receptor NMDA nos interneurônios GABA, promovendo o bloqueio do canal iônico e a desinibição glutamatérgica, estimulando a liberação do glutamato na fenda sináptica. O glutamato se liga ao receptor AMPA na região pré sináptica estimulando o influxo de Na^{+} que despolariza a célula e libera os íons de Mg^{2+} que bloqueavam o canal NMDA na região pós sináptica. Assim então, passa a ocorrer o influxo de Ca^{+} que regula a excitabilidade e a intensidade na transmissão sináptica. O

BDNF, fator neutrófilo derivado do cérebro, é ativado estimulando uma cascata de reações intracelulares que aciona a sinaptogênese e a manutenção da plasticidade (CARDOSO, T. L., 2018).

O Cloridrato de Escetamina intranasal (Spravato®), desenvolvido pelo laboratório Janssen, foi aprovado pela FDA em março de 2019 e pela ANVISA em novembro de 2020 (SALAHUDDEN, M.S.; WRIGHT, C.M.; PETERSON, G.M., 2020). É um dispositivo de uso único que fornece dois jatos (um em cada narina), com um total de 32,3 mg de Cloridrato de Escetamina, o que equivale a uma dose de 28 mg. O tratamento recomendado para portadores de DRT, Tabela 2, dura em média dois meses. No caso de pacientes que possuem ideação suicida, em manejo de emergência, são recomendadas doses de 84 mg por pelo menos duas vezes por semana (crises) (FORD, Y., 2020).

Tabela 2 - Dosagem recomendada de cloridrato de escetamina para pacientes portadores de DRT.

SEMANA	FASE	DOSAGEM	PERIODICIDADE
1° à 4° SEMANA	Indução	56 mg/ 1° dia	2 vezes por semana
		56 mg ou 84 mg/ 2° dia	
4° à 8° SEMANA	Manutenção	56 mg/ 84 mg	1 vez por semana

FONTE: Elaborada pelos autores com base em (FORD, Y., 2020).

Trata-se de um fármaco auto-administrável, ou seja, pode ser utilizado pelo próprio paciente sem a necessidade de auxílio. Por ser um medicamento recém aprovado e com reações adversas não esclarecidas, recomenda-se o tratamento sob supervisão de um profissional de saúde. Podem ser associados à utilização do Cloridrato de Escetamina, os seguintes efeitos adversos: Estados dissociativos ou transtornos de percepção temporários (dissociação), perturbações de consciência (sedação), elevação da pressão arterial, cefaléia e náuseas (FORD, Y., 2020).

Em comparação ao tratamento com outros antidepressivos já existentes, a Escetamina, por não envolver diretamente receptores de monoaminas ou GABA, surgiu como uma alternativa farmacológica aos depressivos resistente. Sua atividade antidepressiva é três vezes mais eficiente quando em relação à R-cetamina devido a sua maior afinidade pelos receptores glutamatérgicos NMDA (MAGALHÃES, J.Z., et al., 2018).

A farmacocinética inicia-se com sua absorção através da mucosa nasal. A metabolização acontece no fígado a partir da atuação das enzimas, CYP2B6, CYPEA4 e do citocromo P450 (CYP) responsáveis pela N-desmetilação, formando a Nor-Escetamina que também será metabolizada, e seus metabolitos glicuronizados para posterior excreção urinária (Tabela 3) (SALAHUDEEN, M.S., et. al., 2020).

Tabela 3 - Descrição dos parâmetros farmacocinéticos da escetamina.

Parâmetros	Via Nasal
Semi-vida	7 a 12 horas
Tempo para concentração máxima	20 a 40 minutos
Biodisponibilidade inalatória	48%
Ligação as proteínas	43 a 45%
Metabolização	78% metabolizada pelo CYP3A4 e 2B6
Eliminação	Urínaria – 78% sob a forma de metabolitos

FONTE: RODRIGUES, 2020.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Explicar acerca da utilização da Escetamina como alternativa promissora de tratamento para pacientes portadores de depressão resistente (DRT).

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever sobre a neurobiologia da depressão e suas possíveis formas de diagnóstico;
- Descrever o mecanismo de ação da Escetamina através da via glutamatérgica;
- Correlacionar vantagens e desvantagens do uso da Escetamina em pacientes portadores da DRT;
- Discutir sobre a eficiência da administração da Escetamina: posologia, concentração, farmacoterapia e possíveis reações adversas em pacientes portadores da DRT.

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

A escolha de um modelo de trabalho acadêmico envolve vários fatores, dentre alguns podem ser citados: Tempo hábil para execução (prazo estipulado pela instituição); Tema a ser abordado; Bibliografia disponível; Objetivos e delineamento experimental. O projeto de pesquisa, elaborado anteriormente, define qual o tipo de modalidade que mais se encaixa ao tema proposto (GONÇALVES, J.R., 2019). Para este trabalho, de acordo com as normas da instituição, foi escolhida uma Revisão de Literatura, a ser elaborada aos moldes de um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC).

Este TCC foi elaborado e escrito, através da seleção de trabalhos elaborados entre os anos de 2011 à 2021 nos idiomas espanhol, inglês e português, referentes ao tema: Escetamina como alternativa no tratamento da depressão resistente. Como base de dados foram utilizadas: A Biblioteca Virtual

de Saúde (BVS); o Google Acadêmico; o Pubmed e o Scielo, empregando operadores booleanos específicos para cada plataforma.

Durante a seleção de trabalhos, os critérios de inclusão consideraram idioma (espanhol, inglês e português), período de elaboração e evidências concretas acerca do tema proposto já os de exclusão levaram em consideração ano de publicação (excluindo as mais antigas) e relevância acadêmica dos trabalhos. Após a escolha de material bibliográfico viável, iniciou-se um processo de leitura e análise minucioso dos dados encontrados para que a redação fosse coesa, precisa e de fácil entendimento.

Foram abordados estudos enfatizando a eficácia da Escetamina no tratamento de pacientes portadores da DRT. Para monitorar o decaimento dos sintomas depressivos, utilizaram questionários escalonados e de maneira subjetiva, levando em consideração as respostas dos pacientes, avaliaram a eficiência do fármaco e possíveis efeitos colaterais adjacentes.

Os trabalhos selecionados descreveram metodologias distintas, usaram tanto estudos de caso relatando o tratamento realizado em um único paciente, como utilizaram grandes grupos (homens e mulheres) com prontuários semelhantes. Quanto à escolha de concentração do fármaco, todos apresentaram similaridades: concentrações escalonadas de 28 mg, 56 mg e 84 mg de Escetamina via intranasal.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Escetamina e sua utilização via intranasal

A Escetamina tem sido considerada, há algum tempo, como uma alternativa viável no tratamento para pacientes portadores de DRT, pode ser administrada por via oral, endovenosa e intranasal, as duas últimas apresentam melhores resultados quanto a eficácia e rapidez do início de ação. A via oral, por sua vez, apresentou ineficiência, devido a seu metabolismo de primeira passagem ser bastante extenso, acarretando diminuição em sua biodisponibilidade (ANDRADE, C., 2015).

A via intranasal apresenta inúmeras vantagens e aplicações na neuropsiquiatria, Tabela 4, contudo, seu uso contínuo pode vir a causar danos na capacidade olfativa de alguns pacientes. A biodisponibilidade da Escetamina,

spray nasal, gira em torno de 48%, fração esta, que é absorvida diretamente através da mucosa nasal (POPOVA, V. et al., 2021).

Tabela 4 – Vantagens da utilização de drogas de liberação intranasal.

O uso intranasal de medicamentos atende a diferentes situações e necessidades.
1. Ação local;
2. Maior rapidez no início de ação;
3. Ultrapassa a barreira hematoencefálica;
4. Melhor biodisponibilidade;
5. Evita a administração parenteral.

FONTE: Elaborada pelos autores com base em ANDRADE, C., 2015.

Uma das primeiras pesquisas desenvolvidas sobre a aplicação da Escetamina por via intranasal, Daly et al. (2018), utilizou um grupo de 67 pacientes com idade média de 44,7 anos, todos portadores de DRT. Estes foram divididos em grupos que foram submetidos a diferentes tratamentos: placebo e Escetamina em três concentrações distintas (28mg, 56mg e 84mg) durante duas semanas.

Foram observados sinais de melhora significativas nos pacientes submetidos às dosagens de 28mg, 56mg e 84mg de Escetamina, já na primeira semana de tratamento. Todas as concentrações utilizadas demonstraram ser seguras, apresentando efeitos colaterais em uma pequena parcela de pacientes. A eficácia do tratamento tornou-se evidente mesmo diante da diminuição da frequência de dosagem e seus efeitos permaneceram após dois meses sem a administração do medicamento.

O tratamento de pacientes acometidos pela DRT tratados com Escetamina de forma isolada são achados comuns. O estudo realizado por Oliveira, et al. (2021), descreve o histórico de uma mulher caucasiana com 42 anos de idade, inicialmente tratada com diversas combinações de antidepressivos tradicionais e sessões terapêuticas de estimulação do pré-cortex frontal, com piora sintomática e tentativa de suicídio. Iniciou-se um esquema de dosagem utilizando a Escetamina de acordo com a Tabela 5.

Tabela 5 – Posologia recomendada para tratamento à base de escetamina.

SEMANA	DOSAGEM DE ESCETAMINA
Primeira à terceira (fase de indução)	56 mg duas vezes por semana;
Quarta (fase de indução)	84 mg duas vezes por semana;
Quinta à décima quarta (fase de manutenção)	84 mg uma vez por semana.

FONTE: Elaborada pelos autores com base em OLIVEIRA, et al., 2021.

Para monitoramento semanal dos sintomas depressivos, foram utilizadas três escalas: a *Montgomery-AsbergScale* (MADRS), o *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) e *SheehanDisabilityScale* (SDS). Na Tabela 6, estão relacionadas as escalas e seus respectivos resultados em cada fase do tratamento.

Tabela 6 - Resumo dos questionários usados para monitoramento do paciente.

QUESTIONÁRIO	CONCEITO	ESCALA	RESULTADO POR FASES
MADRS	Avalia os sintomas depressivos.	(7-19) depressão leve;	INDUÇÃO (1º À 3º SEMANA): Decréscimo de 52 para 17.
		(20-34) depressão moderada;	INDUÇÃO (4º SEMANA): Decréscimo de 17 para 12.
		>34 depressão severa.	MANUTENÇÃO (5º À 14º SEMANA): Decréscimo de 12 para 0.
PHQ-9	Avalia os sintomas depressivos.	(0-4) depressão mínima;	
		(5-9) sintomas leves;	INDUÇÃO (1º À 3º SEMANA): Decréscimo de 28 para 9.
		(10-14) comprometimento moderado;	INDUÇÃO (4º SEMANA): Decréscimo de 9 para 3.
SDS	Avalia a incapacidade funcional	(15-19) comprometimento moderadamente grave;	MANUTENÇÃO (5º À 14º SEMANA): Decréscimo de 3 para 0.
		(16-19) depressão grave.	
		Total;	INDUÇÃO (1º À 3º SEMANA): Decréscimo de 42 para 30.
SDS	Avalia a incapacidade funcional	Trabalho;	INDUÇÃO (4º SEMANA): Invariável.
		Social;	
		Família.	MANUTENÇÃO (5º À 14º SEMANA): Decréscimo de 30 para 0.

FONTE: Elaborada pelos autores com base em OLIVEIRA, et al., 2021.

Em todas as escalas observou-se diminuição progressiva durante a maior parte das fases do tratamento, umas com regressão mais brusca (MADRS durante a primeira semana) e outras de forma constante (SDS entre as semanas três e quatro).

Quanto aos efeitos colaterais, foram descritos apenas leve sonolência, vertigem, fala prolixa e hiperestesia auditiva, durante as primeiras semanas de tratamento e duravam em média 50 minutos após a administração do fármaco. No mais, a paciente manteve-se assintomática durante todo o período de manutenção.

Stultz, et al. (2020) avaliou outros parâmetros além da eficácia da Escetamina através do estudo de caso de uma paciente portadora da DRT. Durante três meses, observou se haveriam alterações não só nos sintomas depressivos, mas também variações de peso e aumento ou diminuição da insônia, principal queixa relatada pela paciente.

A paciente em questão durante a primeira semana apresentou náuseas, contudo, não houve interrupção na administração do fármaco. Sua pressão arterial se manteve estável durante todo o tratamento. A insônia e os sintomas depressivos foram monitorados semanalmente através de três questionários: *Beck's Depression Inventory* (BDI), o *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9), o *Insomnia Severity Index* (ISI) e o *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI).

Na Tabela 7, encontram-se todos os parâmetros avaliados por cada questionário e os resultados obtidos por eles antes e depois do tratamento. A queda em todas as escalas propostas evidencia a eficácia da utilização da Escetamina na diminuição dos sintomas depressivos e da insônia. O peso que em tratamentos convencionais costuma se elevar, com o uso da Escetamina caiu de 55 kgs para 54 kgs.

Fazendo o comparativo com tratamentos realizados com fármacos tradicionais, os parâmetros avaliados possuem fundamental importância, pois impactam diretamente na capacidade funcional e operacional do paciente. Queixas comuns como perda de apetite e apatia permanecem constantes, enquanto que com o uso da Escetamina, estes sintomas são relatados com uma menor frequência de acordo com o avanço do tratamento.

Tabela 7 - Resumo dos questionários usados para monitoramento do paciente.

QUESTIONÁRIO	CONCEITO	ESCALA	RESULTADO
BDI	Avalia os sintomas depressivos.	(1-10) normal; (17-20) depressão borderline; (21-30) depressão moderada; (31-40) depressão grave; (>40) depressão extrema.	Decréscimo de 38 para 9.
PHQ-9	Avalia os sintomas depressivos.	(0-4) depressão mínima; (5-9) sintomas leves; (10-14) comprometimento moderado; (15-19) comprometimento moderadamente grave; (16-19) depressão grave.	Decréscimo de 18 para 4.
ISI	Avalia o nível de insônia.	(0-7) sem insônia clínica; (8-14) insônia leve; (15-21) insônia clínica moderada; (22-28) insônia clínica grave.	Decréscimo de 11 para 7.
PSQI	Avalia a qualidade do sono.	< ou igual à 5, define baixa qualidade do sono.	Decréscimo de 13 para 8.

FONTE: Elaborada pelos autores com base em STULTZ et al., 2020.

Nos ensaios realizados por Popova et al., 2021 com 223 pacientes, objetivando comparar a utilização do spray nasal de Escetamina (114 pacientes) com um placebo associado à um antidepressivo oral (109 pacientes), foi possível analisar os efeitos colaterais e a relação dos mesmos com a adesão ao tratamento. As reações adversas relatadas pelos pacientes tratados com a Escetamina foram superiores aos efeitos colaterais observados com o uso do placebo associado e surgiram logo após a administração das primeiras doses do fármaco.

Os principais efeitos colaterais descritos foram tontura, dissociação, disgeusia (paladar alterado), vertigem e náusea, que ocorreram logo após a administração do medicamento esvaindo-se cerca de uma hora e meia após o início de sua utilização. Houve abandono do tratamento por nove pacientes (oito

que utilizaram a Escetamina e um que utilizou o placebo), devido ao incômodo causado pelos efeitos colaterais.

Wajs et al., 2020 desenvolveu um experimento utilizando um grupo de 802 pacientes portadores de DRT e nele avaliou a administração da Escetamina intranasal em dosagens escalonadas (28 mg, 56 mg e 84 mg) associada à um antidepressivo oral em comparação ao uso de um placebo também associado. Durante o ensaio, 76 pacientes (9,5%) abandonaram o tratamento com Escetamina devido aos efeitos colaterais e dentre os que permaneceram, 6,9% (55 pacientes) relataram reações adversas graves como pensamento suicida, ansiedade e delírio.

Rodrigues (2020) avaliou a segurança da utilização da Escetamina à longo prazo. O estudo, dividido em duas fases (indução e manutenção), utilizou um grupo de 603 pacientes, onde foram observados efeitos adversos graves em pelo menos 6,9% destes durante a fase de manutenção. Durante esta mesma fase ocorreram dois óbitos, contudo os pesquisadores não obtiveram comprovação da relação direta do ocorrido com a administração do medicamento.

A aprovação da utilização da Escetamina via intranasal, combinada com outros antidepressivos orais, ocorreu em 2019 pela *Food and Drug Administration* (FDA) apenas para adultos com DRT e em 2020 para adultos com TDM potenciais suicidas. Já no Brasil, também em 2020, a ANVISA, aprovou o tratamento realizado com spray nasal para adultos acometidos pela DRT (PAULA, et al., 2021).

Embora a Escetamina tenha demonstrado relativa eficácia, seus efeitos colaterais são variados, o que denota a necessidade de mais pesquisas focadas em esclarecer seus efeitos sobre o sistema glutamatérgico e a influência deste na gravidade e persistência sintomática em pacientes resistentes às terapias medicamentosas convencionais.

6 CONCLUSÃO

A Escetamina apresentou eficácia em todos os estudos selecionados, contudo, efeitos adversos distintos representam relativo risco à pacientes enquadrados em grupos de risco, como cardiopatas, diabéticos e idosos, acarretando a necessidade de monitoramento contínuo, tanto farmacoterápico, como de outros parâmetros importantes, de acordo com cada prontuário.

Enquanto não há esclarecimento sobre a funcionalidade do sistema glutamatérgico e sua influência no início e progressão dos sintomas depressivos, a utilização da Escetamina fora do âmbito hospitalar torna-se arriscada e deve ser avaliada criteriosamente, pois o mecanismo de ação deste fármaco possui algumas incógnitas que dependem destas informações para serem elucidadas.

Embora existam alguns parâmetros carentes de informações mais precisas, a eficiência da Escetamina representa um avanço no tratamento de pacientes acometidos pela DRT, pois minimiza sintomas incapacitantes, proporcionando uma melhor qualidade de vida, evitando possíveis internações e suicídios (pacientes mais graves).

Análises mais precisas tornam-se necessárias, a fim de avaliar a melhor posologia de acordo com o estado clínico de cada paciente, minimizando possíveis efeitos colaterais e abandono terapêutico. O início de ação rápido faz da Escetamina um fármaco promissor, necessitando, apenas, de alguns ajustes quanto à melhoria da composição (possíveis associações) garantindo uma maior segurança à prescrição.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, C. Intranasal Drug Delivery in Neuropsychiatry: Focus on Intranasal Ketamine for Refractory Depression. **Clinical and Practical Psychopharmacology**. Memphis, v.76, n.5, p. 628-631, mai. 2015.
- AZEVEDO, L.C.M.; SANTOS, N.L. Tratamento farmacológico do transtorno depressivo maior: aspectos farmacogenéticos. TCC (Graduação em Farmácia). UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande, Mato Grosso, 2020.
- BOLFE, G. K. Avaliação da utilização de antidepressivos pelos usuários da Farmácia Municipal de Santa Cruz do Sul - RS. TCC (Graduação em Farmácia). Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, 2019.
- BRASIL. Ministério da Defesa. **Informações sobre o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)**. Brasília, DF, 2021. 125 p.
- CARDOSO, T. F. Depressão resistente. Tese (Mestrado Integrado em Medicina). Universidade de Lisboa, Lisboa, 2018.
- CARDOSO, T. L. Funções executivas em indivíduos com depressão resistente a tratamento: estudo dos efeitos neuropsicológicos do uso da cetamina. Tese (Mestrado em Psicologia). Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2018.
- CRUZ, A. F. P., et al. Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**. Minas Gerais, v. 2, n. 2, p. 27-34, set. 2020.
- DALY, E.J. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression. **JAMA Psychiatry**. Tittusville, v.75, n.2, p.139-148, fev. 2018.
- PAULA, A.C.A.L. O uso terapêutico da cetamina na depressão resistente ao tratamento: Uma revisão bibliográfica. **Archives of Health**. Curitiba, v.2, n.4, p.954-957, jul. 2021.
- DONG-JING F.U. et al., Spray nasal de escetamina para redução rápida dos sintomas de transtorno depressivo maior em pacientes que tem ideação suicida ativa com intenção: estudo duplo-cego, randomizado (ASPIRE I). **The Journal of Clinical Psychiatry**. Titusville, v.81, n.3, p. 6605, jun. 2020.

FAGUNDES, G. O. Transtorno depressivo maior e terapia cognitivo-comportamental. TCC (Graduação em Farmácia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.

FEDGCHIN, M., et al. Eficácia e segurança do spray nasal de escetamina de dose fixa combinado com um novo antidepressivo oral na depressão resistente ao tratamento: resultados de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por ativo. **International Journal of Neuropsychopharmacology**. Titusville, v.22, n.10, p. 616-630, out. 2019.

FILHO, A. J. M. C. Efeito imunomodulador e sinaptogênico dos enantiômeros R- e S-cetamina no modelo inflamatório de depressão induzido por lipopolissacarídeo. Tese (Mestrado em Farmacologia). Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021.

FORD, Yvonne. Medidas de minimização de risco em pacientes tratados com spray nasal Spravato®(esketamina).

FRANCO, F. M., et al. Os efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento. **Brazilian Journal of Development**. Anápolis, v.6, n.6, p. 36999-37016, jun. 2020;

FREEDMAN, R., et al. Puede establecerse un marco para el uso seguro de la Ketamina?, **The American Journal of Psychiatry**. Washington DC, v.1, n. 3, p. 587-589, jul. 2018.

GONÇALVES, J.R., Como escrever um artigo de revisão de literatura, **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**. Brasília, v.2, n.5, p.29-55, nov. 2019.

JÚNIOR, E. C.; TREVISAN, M. Psicofarmacologia dos Antidepressivos. **Brazilian Journal of Development**. Palmas, v.7, n.11, p.107269-107282, nov. 2021.

KHORASSANI, F.; TALREJA, O. Escetamina intranasal: Um novo medicamento para depressão resistente ao tratamento. **American Journal of Health-System Pharmacy**. Inglaterra, v.77, n.17, p.1382-1388, jan. 2020.

KOWALSKI, L. et. al. Um novo olhar para o tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão dos estudos clínicos realizados com cetamina e escetamina, **Vitalle – Revista de Ciências da Saúde**. Carreiros, v.33, n.3, p.134-154, set. 2021.

MAGARAGGIA, I., et al. Melhorando o funcionamento cognitivo no transtorno depressivo maior com psicodélicos: uma abordagem dimensional. **Journal Neurobiology of Learning and Memory**. Maastricht, v. 183, n.25, p. 107-467, mai. 2021.

OLIVEIRA, J. F., et al. Esketamine in treatment resistant depression: The way to remission, **Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental**. Lisboa, v.1, n.7, p.35-39, dez. 2021.

POPOVA, V. et al. Effect of esketamine nasal spray on olfactory function and nasal tolerability in patients with treatment-resistant depression: Results from four multicenter, randomized, Double blind, placebo-controlled, phase III studies, **CNS Drugs**. Switzerland, v.35, n.7, p.781-794, jul. 2021.

RAMELO, B. C., et al. Avaliação do uso de antidepressivos e sua relação com a incidência de suicídio. **Revista Ensaios Pioneiros**. São Paulo, v.5, n.1, p.61-71, ago. 2021.

RODRIGUES, J. M. G. O desenvolvimento de novos fármacos antidepressivos. Revisão dos fármacos recentemente aprovados desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2020.

SALAHUDEEN, M. S., et al. Escetamina: nova esperança para o tratamento da depressão resistente ao tratamento? Uma revisão narrativa. **Therapeutic Advances in Drug Safety**. Austrlia, v.11, p.1-23, jun. 2020.

SILVA, M. L., et al. Folato e seu papel na depressão. **Fag Journal of Health (FJH)**. Paraná, v.1, n.2, p.201-209, jul. 2019.

SOUZA, I. T., et al. A evolução dos psicofármacos no tratamento da depressão. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**. Rondônia, v.33, n.2, p.109-114, fev. 2021.

STULTZ, D. J. et al. Three months of treatment with esketamine: Effects on depression, insomnia and weight. **Prim Care Companion CNS Disord**. Barboursville, v.22, n.4, p. 325-332, jul. 2020.

WAJS, E. et al. Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**. Titusville, v.81, n.3, p.19-28, abr, 2020.

ZACCARELLI, M. J., et al. Novas tendências do uso da cetamina nos transtornos de depressão: implicações no desenvolvimento da progênie. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**. São Paulo, v.18, n.1, p.31-46, abr. 2018.