

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Cetamina no Tratamento da Perturbação de Stress Pós-Traumático em Veteranos de Guerra

Ana Rita Lima Pereira de Sousa Ribeiro

M

2025



Cetamina no Tratamento da Perturbação de Stress Pós-Traumático em Veteranos de Guerra

Artigo de Revisão Sistemática

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

Estudante: Ana Rita Lima Pereira de Sousa Ribeiro

Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: ribeiorita101@gmail.com/up201905856@up.pt

Orientador: Mestre Fábio Gomes Monteiro da Silva

Assistente de Psiquiatria no Hospital de Magalhães Lemos, Unidade Local de Saúde de Santo António

Endereço de correio eletrónico: u61201@chporto.min-saude.pt

Coorientadora: Doutora Liliana Correia de Castro

Assistente Graduada de Psiquiatria no Hospital de Magalhães Lemos, Unidade Local de Saúde de Santo António

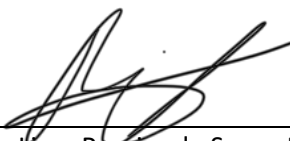
Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto, Unidade Local de Saúde de Santo António, E.P.E. – Hospital de Magalhães Lemos

Endereço de correio eletrónico: u61159@chporto.min-saude.pt

Porto, junho de 2025

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciência
Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

O autor:



(Ana Rita Lima Pereira de Sousa Ribeiro)

Sob a orientação de:

(Mestre Fábio Gomes Monteiro da Silva)

Sob a coorientação de:

(Professora Doutora Liliana Correia de Castro)

Porto, junho de 2025

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE CIENTÍFICA

Eu, Ana Rita Lima Pereira de Sousa Ribeiro, nº 201905856, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto, declaro que esta dissertação é da minha autoria e não foi utilizada anteriormente em qualquer outro curso ou unidades curriculares, desta ou de outra instituição. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição e estão devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as regras de referenciação. Tenho conhecimento de que a prática de plágio e auto-plágio constitui uma infração académica.

Porto, junho de 2025,



(Ana Rita Lima Pereira de Sousa Ribeiro)

Porto, junho de 2025

DEDICATÓRIA

À minha família, aos meus amigos e a todos aqueles que, mesmo em pequena proporção, contribuíram para todas as memórias criadas ao longo destes anos e ofereceram apoio nos momentos de necessidade.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Dr. Fábio Monteiro e Professora Doutora Liliana Castro, agradeço toda a disponibilidade e orientação ao longo destes meses, que em tudo contribuíram para que este trabalho se concretizasse com a maior qualidade e rigor.

RESUMO

Introdução: A Perturbação de Stress Pós-Traumático (PSPT) é uma perturbação psiquiátrica crónica com grande impacto no bem-estar pessoal e social. A probabilidade de desenvolver PSPT aumenta em indivíduos que foram expostos a conflitos de guerra, representando também um grupo com uma maior taxa de resistência ao tratamento. Dado verificar-se um aumento dos conflitos violentos, pode-se vir a observar um maior número de indivíduos passíveis de desenvolver PSPT. A cetamina é um antagonista não competitivo do recetor glutamatérgico do tipo NMDA, utilizada como anestésico geral e responsável por provocar efeitos dissociativos e psicomiméticos. Nos últimos anos, dado o seu efeito antidepressivo de ação rápida, tem-se descoberto o seu potencial na terapêutica de algumas perturbações psiquiátricas, despertando interesse terapêutico na PSPT.

Objetivo: Esta revisão sistemática tem como objetivo principal analisar a eficácia da cetamina no tratamento da PSPT em veteranos de guerra.

Metodologia: Com auxílio das diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), em fevereiro de 2025 foi realizada uma pesquisa de artigos científicos nas bases de dados PubMed e Scopus. Incluíram-se estudos originais publicados nos últimos 10 anos, em língua inglesa, realizados em veteranos de guerra diagnosticados com PSPT, a partir dos 18 anos, tratados com cetamina e nos quais se avaliam as alterações nos sintomas de PSPT com recurso a escalas psicométricas.

Resultados: Dos 776 artigos identificados, foram analisados 7 artigos. A administração de cetamina demonstrou-se eficaz em 6 artigos, sendo que não se observaram efeitos significativos no único ensaio clínico randomizado e controlado que se dedicava exclusivamente a uma população de veteranos de guerra com PSPT. Um outro estudo randomizado e controlado, em participantes com PSPT e dor crónica, identificou melhorias significativas com a cetamina, porém semelhantes às do controlo ativo (cetorolaco).

Conclusão: Apesar dos resultados promissores, a evidência não permite concluir relativamente à eficácia da cetamina na PSPT. É de ter em atenção a heterogeneidade metodológica, o reduzido número de artigos de boa qualidade e as amostras de pequeno tamanho, pelo que são necessários mais estudos de qualidade na área. É importante procurar compreender se o efeito terapêutico se limita a sintomas depressivos, ou se se estende a outros sintomas da PSPT. Adicionalmente, estudos futuros devem ter em consideração fatores que podem influenciar o sucesso terapêutico da PSPT, como o papel do placebo, o sinergismo entre a cetamina e a psicoterapia, e o impacto do ambiente na resposta à cetamina.

Palavras-chave: “Ketamine”; “Post traumatic stress disorder”; “PTSD”; “Veterans”.

ABSTRACT

Introduction: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a chronic psychiatric condition that significantly impacts personal and social well-being. The likelihood of developing PTSD increases among individuals exposed to war conflicts, who also tend to have higher resistance to treatment. With the global rise of violent conflicts, there could be a greater number of individuals more susceptible to developing PTSD. Ketamine, a non-competitive NMDA receptor antagonist is used as a general anesthetic and is known for its dissociative and psychomimetic effects. In recent years, due to its rapid antidepressant effects, ketamine has been studied for its potential as treatment of some psychiatric disorders, sparking interest in the treatment of PTSD.

Objective: This systematic review aims to evaluate the efficacy of ketamine in the treatment of PTSD among war veterans.

Methodology: With the aid of PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, a search was carried out in February 2025 for scientific articles in the PubMed and Scopus databases. The articles included were original studies published in the last 10 years, in English, in war veterans diagnosed with PTSD, aged 18 or over, treated with ketamine and in which changes in PTSD symptoms were assessed using psychometric scales.

Results: Out of the 776 articles identified, 7 articles were analysed. The administration of ketamine was shown to be effective in 6 articles, with no significant effects in the only randomised controlled trial which was exclusively dedicated to a population of war veterans with PTSD. Another randomised controlled trial, in participants with PTSD and chronic pain, identified significant improvement with ketamine, however similar to the one observed with the active control (ketorolac).

Conclusion: Despite the promising results, the evidence does not allow us to conclude on the efficacy of ketamine in PTSD. The methodological heterogeneity, the small number of good quality articles and the small sample sizes should be taken in consideration, constituting a need of more quality studies in this topic. It is important to try to understand whether the therapeutic effect is limited to depressive symptoms, or whether it also extends to other PTSD symptoms. In addition, future studies should consider factors that may influence the therapeutic success of ketamine, such as the role of placebo, synergism between ketamine and psychotherapy, and the impact of the environment on the response to ketamine.

Keywords: “Ketamine”; “Post traumatic stress disorder”; “PTSD”; “Veterans”.

LISTA DE ABREVIATURAS

DSM-5 – 5ª Edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Perturbações Mentais

bpm – Batimentos por minuto

CAPS-5 – Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5

DRT – Depressão Resistente ao Tratamento

DC – Dor crónica

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration

IES-R – Impact of Event Scale-Revised

IMAO – Inibidores da monoamina oxidase

IRSN – Inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina

ISRS – Inibidores seletivos de recaptção de serotonina

IN – Intranasal

MGH-ATRQ – Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire

MADRS – Montgomery-Asbert Depression Rating Scale

PHQ-9 – Patient Health Questionnaire-9

PSPT – Perturbação de stress pós-traumático

PICO – Population, Intervention, Comparison, Outcome

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PCL-5 – PTSD Checklist for DSM-5

PE – Terapia de exposição prolongada

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
LISTA DE ABREVIATURAS	iv
ÍNDICE	v
INTRODUÇÃO	1
Perturbação de Stress Pós-Traumático (PSPT)	1
Tratamento da PSPT.....	2
PSPT em veteranos de guerra.....	3
Potencial da cetamina como nova abordagem terapêutica	4
METODOLOGIA.....	6
Termos de pesquisa e Bases de dados	6
Critérios de Elegibilidade.....	6
Processo de seleção de estudos	6
Extração de Dados	7
RESULTADOS	8
Seleção dos estudos.....	8
Síntese dos estudos	8
DISCUSSÃO	17
CONCLUSÃO	19
APÊNDICE	20
BIBLIOGRAFIA.....	25

INTRODUÇÃO

Perturbação de Stress Pós-Traumático (PSPT)

A Perturbação de Stress Pós-Traumático (PSPT) refere-se a uma perturbação psiquiátrica crónica que tem um impacto significativo no bem-estar pessoal, comprometendo a vida social, física e/ou psicológica.¹⁻⁷ Surge como resposta a um ou mais eventos percebidos pelo indivíduo como traumáticos, com consequências debilitantes na qualidade de vida e relações interpessoais, sendo que alguns autores comparam o *burden* da PSPT como sendo semelhante ao provocado pela Perturbação Depressiva Major.¹⁻⁷ A PSPT cursa com a vivência de pensamentos e emoções intensos e perturbadores perante eventos precipitantes, com manifestações distintas de indivíduo para indivíduo.^{1-4,6,7} Mais comumente, são referidos sentimentos de tristeza, medo, raiva, dissociação, isolamento social e/ou reexperienciação do evento traumático por meio de *flashbacks* ou pesadelos, com evitamento de fatores desencadeantes.^{1-4,6,7} De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a maioria da população irá vivenciar pelo menos um evento traumático ao longo da vida, sendo que unicamente 5,6% acabam por desenvolver PSPT, que persiste por mais de um ano em cerca de 60% dos doentes^{1,7}. No entanto, a probabilidade de desenvolver PSPT aumenta em indivíduos que foram expostos a conflitos violentos ou guerra, atingindo valores de cerca de 15%, e relaciona-se ainda com a cumulatividade e duração do processo traumático, existência de adversidades na infância, entre outros aspetos, que podem condicionar uma forma mais grave da perturbação^{1,6-8}.

A PSPT pode apresentar na sua origem a vivência de catástrofes naturais, acidentes graves, história pessoal de violência doméstica ou bullying, sendo historicamente mais relatada em sobreviventes de guerra, especialmente em veteranos de guerra.^{3-5,7} A gravidade e a intencionalidade do trauma, bem como a duração e a exposição cumulativa, são fatores preponderantes no desenvolvimento da PSPT, sendo menos frequente no trauma não intencional e no não violento.²

Segundo a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Perturbações Mentais (DSM-5), o diagnóstico de PSPT é efetuado tendo por base os critérios de A a H, compostos por quatro conjuntos de sintomas, que devem ser cumpridos e aplicados unicamente em adultos, adolescentes e crianças acima dos 6 anos de idade.⁹ A perturbação cursa com angústia ou disfunção social, ocupacional ou noutras esferas da vida, com impacto clinicamente significativo (Critério G), não atribuível a efeitos fisiológicos de substâncias ou qualquer outra condição médica conhecida (Critério H). É obrigatória a existência de exposição real ou ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual evidenciada por pelo menos um fator (Critério A), a presença de pelo

menos um sintoma intrusivo (Critério B, como pesadelos, flashbacks, reação marcada a fatores precipitantes), pelo menos um sintoma de evitamento (Critério C, como evicção de emoções, memórias ou pensamentos associados ao trauma ou fenômenos que o relembrem), pelo menos 2 sintomas de alterações cognitivas ou do humor (Critério D, como crenças negativas, anedonia, dissociação) e pelo menos dois sintomas de alterações na excitabilidade ou reatividade (Critério E, como irritabilidade, comportamentos auto-lesivos, alterações da concentração). Os critérios de B a E devem persistir por mais de um mês (Critério F), sendo que a sua ocorrência ou agravamento só se pode dar após o acontecimento do evento traumático.⁹

Recentemente, foi descrito um novo subtipo, o subtipo dissociativo, embora ainda seja controversa a sua definição.⁴ Caracteriza-se por cumprir com os critérios da PSPT “clássica” com o acréscimo de apresentar sintomas persistentes de despersonalização e/ou desrealização⁴. Este novo subtipo coloca agora em questão tópicos como o tratamento ideal a ser aplicado nestes indivíduos, a resposta terapêutica neste grupo específico, ou em que tipo de categoria diagnóstica se enquadra de modo mais adequado⁴. Efetivamente, é uma condição considerada mais complexa e que se verifica em cerca de 12-44% dos doentes com PSPT, com tendência a associar-se a uma maior gravidade da perturbação, associada a trauma mais duradouro e severo, o que por si só pode condicionar uma menor resposta ao tratamento^{4,5}.

Tratamento da PSPT

À luz da literatura atual, as abordagens de primeira linha recomendadas no tratamento da PSPT incluem a psicofarmacologia e a psicoterapia.³⁻⁵ O tratamento psicofarmacológico inclui os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), como a sertralina, paroxetina ou fluoxetina e os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN), como a venlafaxina.³⁻⁷ Existem diversas modalidades de psicoterapia, como a terapia de exposição prolongada, a terapia de processamento cognitivo, a dessensibilização e reprocessamento por movimentos oculares e a terapia de exposição narrativa ou escrita.^{3,4,7} Porém, é de notar que é limitada a informação no que respeita à combinação ótima dos métodos terapêuticos para o tratamento da PSPT.⁴

A psicoterapia, nomeadamente a psicoterapia focada no trauma, embora consista na modalidade terapêutica mais recomendada e apresente taxas consideráveis de remissão sintomática, é a menos utilizada, apresentando um acesso mais limitado e taxas de desistência significativas.³⁻⁷ Este método terapêutico procura reconstruir circuitos neuronais anormais formados com origem no trauma, tendo como fim a dessensibilização do indivíduo às memórias

traumáticas, através da promoção da regulação emocional ao expor a pessoa às memórias traumáticas num ambiente controlado.^{3,4,7}

PSPT em veteranos de guerra

De um modo geral, os militares são um grupo particularmente vulnerável ao desenvolvimento de PSPT.^{4,5} Os veteranos de guerra apresentam uma maior prevalência comparativamente com a população geral, apresentando valores de 10-15%, podendo até subir para cerca de 35% em certos cenários de guerra.^{4,5} Curiosamente, a PSPT é mais prevalente em veteranos de guerra do que em militares ativos, possivelmente devido à transição abrupta para a vida civil, que proporciona um maior tempo e espaço para a emergência de pensamentos intrusivos.⁵ Por se tratar de um grupo com uma elevada taxa de exposição a diversos fatores de risco para o insucesso terapêutico, tendo tipicamente origem em episódios cumulativos e prolongados e tender a cursar com sintomatologia dissociativa, os veteranos de guerra representam um grupo com uma maior taxa de resistência ao tratamento, havendo resposta unicamente em cerca de 25-30% dos casos.^{4,5} Salienta-se, ainda, o facto de se poder associar a traumatismo cranioencefálico, o que por si só duplica o risco de PSPT, e também a outras patologias crónicas do foro psiquiátrico e/ou físico, podendo surgir como fatores agravantes.^{4,6} Existe uma associação significativa com comorbilidade psiquiátrica, especialmente com perturbações depressivas, de ansiedade e relacionadas com o abuso de substâncias, que representam desafios significativos à definição de esquemas terapêuticos adequados para estes doentes.⁵

Uma menor associação ao medo como estando na origem da patologia surge como uma característica particular deste grupo de indivíduos e que contrasta com outros grupos de indivíduos com PSPT.^{4,5} As condições das zonas de guerra podem implicar a contradição dos valores morais do próprio e o testemunhar da morte de diversas pessoas, incluindo colegas.^{4,5} Assim, o medo como fonte de trauma, embora possa estar presente, tende a não ser o aspeto principal, sendo frequente a origem desta perturbação se relacionar mais intensamente com o conflito interno, a culpa e a transgressão de valores morais.^{4,5} Esta particularidade surge como mais um entrave à resposta terapêutica, precisamente por representar um processo de trauma que difere do habitual, com possibilidade de requerer abordagens diferentes.^{4,5}

Num contexto global, apesar de existir uma redução das mortes por situações de violência, verifica-se, de acordo com as Nações Unidas, um aumento dos conflitos violentos e guerras, o que pode vir a acarretar um maior número de indivíduos passíveis de desenvolver PSPT, especialmente nos combatentes em zonas de guerra.^{4,10} Diante disso, e pelo impacto debilitante

da PSPT nestes indivíduos, a procura por novos e mais eficazes tratamentos torna-se uma necessidade urgente e emergente.

Potencial da cetamina como nova abordagem terapêutica

Desde 1970, a cetamina, um análogo derivado da fenciclidina, é utilizada como anestésico geral, tendo como mecanismo de ação o antagonista não competitivo do recetor glutamatérgico do tipo NMDA (N-metil-D-Aspartato, rNMDA).⁶⁻⁸ É uma mistura racémica de dois enantiómeros: S(+) cetamina e R(-) cetamina, responsáveis por provocarem efeitos dissociativos e psicomiméticos, assim como potenciais alterações a nível de conectividade e atividade cerebrais, detetáveis em exames de imagem funcional e exames eletrofisiológicos.⁶⁻⁸ A biodisponibilidade do fármaco depende da sua via de administração, podendo ser administrado pelas vias endovenosa (a mais comum), intramuscular, intranasal (IN) e oral.⁶

Nos últimos anos, a cetamina tem mostrado resultados promissores na área da Psiquiatria, dada a descoberta dos seus efeitos antidepressivos de ação rápida, englobando propriedades que podem reduzir as taxas de suicídio em patologias psiquiátricas.^{6,7,11} Em 2019, o uso da escetamina (enantiómero S(+)) cetamina) intranasal foi inclusive aprovado pela *Food And Drug Administration* (FDA) para o tratamento da Depressão Resistente ao Tratamento (DRT).^{6,7,11} Mais recentemente, em maio de 2025, o financiamento público do Spravato (escetamina) foi aprovado pelo Infarmed para adultos com DRT, que não responderam a pelo menos três tratamentos diferentes com antidepressivos em estratégias de combinação ou potenciação oral, que tenham realizado previamente psicoterapia, e que tenham resistência à terapêutica com eletroconvulsivoterapia, contraindicação, não tenham acesso ou que a tenham recusado.¹² Ainda, para financiamento público, o Spravato deve ser utilizado concomitantemente com um ISRS ou um IRSN.¹²

No que respeita à PSPT, teoriza-se que esta perturbação tem na sua origem uma perda da conectividade sináptica influenciada pelo stress induzido por esta patologia, a qual é modulada principalmente pelo glutamato.^{6,8} Tendo em conta o efeito da cetamina sobre estes circuitos, é possível que possa aumentar esta conectividade, provocando remissão sintomática.^{6,8} Para além disso, o aumento da ativação dos recetores de NMDA está associado a um aumento da incidência de pensamentos intrusivos, tornando-se por si só um fator que pode influenciar o desenvolvimento da PSPT.⁶⁻⁸ Assim, coloca-se a hipótese de que o antagonismo induzido pela cetamina possa reduzir também a presença de sintomatologia de PSPT.⁶⁻⁸

Um estudo por *McGhee et al.* explorou o papel da cetamina no desenvolvimento de PSPT quando utilizada como anestésico intra-operatório no tratamento de soldados queimados,

observando uma menor prevalência de PSPT em militares a quem foi administrada cetamina (26,9% vs 46,4% sem cetamina).¹³ Embora dois estudos subsequentes, por *McGhee et al.* e por *Mion et al.*, com o mesmo objetivo, relatarem que não existiu uma correlação entre a administração de cetamina e o desenvolvimento de PSPT, destacam o facto de não se tratarem de estudos randomizados e controlados, com diversas variáveis suscetíveis de alterar os resultados, e de efetivamente existir um potencial neuromodulador desta substância que pode prevenir o desenvolvimento de PSPT, pelo que necessitaria de estudos adicionais.^{14,15} Não obstante a utilização da cetamina nestes estudos não se focar no tratamento da PSPT em si, realça-se o seu potencial neuroprotetor, o antagonismo dos recetores NMDA e a capacidade de fornecer um bom controlo da dor, fatores estes relevantes no tratamento de doentes com PSPT.^{13,14}

Sendo a cetamina um fármaco bem conhecido e com um conjunto de efeitos adversos bem tolerado, e considerando o seu potencial para o tratamento de perturbações psiquiátricas e modulação neuronal, tem havido um crescente interesse na sua utilização para o tratamento da PSPT, particularmente em veteranos de guerra.⁷

Posto isto, esta revisão tem como objetivo principal analisar a eficácia da cetamina no tratamento da PSPT em veteranos de guerra.

METODOLOGIA

A presente revisão sistemática foi redigida consoante as *guidelines* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).¹⁶ A definição do objetivo e dos termos de pesquisa foram realizadas com auxílio do método PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*).¹⁷

Termos de pesquisa e Bases de dados

Em fevereiro de 2025, efetuou-se a pesquisa de artigos científicos nas bases de dados PubMed e Scopus, com recurso a combinações englobando os seguintes termos de pesquisa: “Ketamine”, “Esketamine”, “Post-traumatic Stress Disorder”, “PTSD” e “Veteran”.

CrITÉRIOS de Elegibilidade

Os critérios de inclusão foram os seguintes: (i) estudos originais (p.e. ensaios clínicos randomizados e controlados, estudos retrospectivos, estudos observacionais, entre outros); (ii) a população do estudo inclui veteranos de guerra diagnosticados com PSPT; (iii) administração de cetamina para tratamento da PSPT, com ou sem recurso a psicoterapia adjuvante; (iv) avaliam-se como outcomes as alterações nos sintomas de PSPT (através de escalas, p.e. *PTSD Checklist for DSM-5* [PCL-5], *Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5* [CAPS-5], entre outros); (v) artigos publicados nos últimos 10 anos; (vi) artigos em língua inglesa; (vii) em indivíduos adultos a partir dos 18 anos.

Foram excluídos todos os artigos que não fossem ao encontro do objetivo da presente revisão, estudos em duplicado, estudos não realizados em humanos, estudos que incidem em sintomas ou alterações isoladas da PSPT, revisões (revisões sistemáticas, meta-análises e revisões bibliográficas) e estudos com foco na biologia molecular e/ou na neurociência.

Processo de seleção de estudos

Foi obtido um total de 776 artigos publicados entre 2015 e 2025 através da pesquisa nas bases de dados PubMed e Scopus. Após exclusão de estudos segundo os critérios de elegibilidade por análise dos títulos e *abstracts*, selecionaram-se 18 artigos. Destes, através da sua leitura integral, excluíram-se 11 artigos. Via *cross-referencing*, não foram incluídos novos estudos, obtendo-se um resultado final de 7 artigos para revisão. Na Figura 1, encontra-se o fluxograma do processo de seleção dos artigos.

O processo de seleção de estudos foi realizado na íntegra por um único revisor.

Extração de Dados

Foram descritos e resumidos os principais aspetos dos estudos analisados. Na Tabela I, estão sintetizados os artigos de acordo com as seguintes características: informações de publicação (primeiro autor e ano de publicação), características da amostra (número de participantes e média/mediana da idade [se aplicável]), desenho do estudo (tipo de estudo, duração do tratamento e duração do seguimento), esquema terapêutico utilizado (via de administração, dose, duração e número de administrações, psicoterapia adjuvante), medida dos outcomes na PSPT e resultados.

O processo de extração de dados foi efetuado por apenas um revisor.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

De entre os 776 artigos obtidos através da pesquisa nas bases de dados, foram aplicados os critérios de elegibilidade através da leitura dos títulos e *abstracts*, obtendo-se um total de 18 artigos. Destes, através da leitura integral para análise e nova aplicação dos critérios de elegibilidade, excluíram-se 11 artigos. De entre estes onze artigos, foram excluídos estudos na comunidade (9 artigos), estudos de revisão (1 artigo) e estudos que incidiam em alterações isoladas da PSPT (1 artigo). No total, foram analisados 7 artigos.¹⁸⁻²⁴ O processo de seleção encontra-se esquematizado na Figura 1.

Síntese dos estudos

Abdallah et al. conduziu um ensaio clínico com o objetivo de estudar a eficácia da cetamina nos sintomas de PSPT de veteranos de guerra e militares ativos dos Estados Unidos da América (EUA). Procurou também investigar a possibilidade de se utilizar uma dose baixa de cetamina (0,2 mg/kg) como um controlo ativo, caso esta não apresentasse eficácia por si só, a eficácia da cetamina no tratamento de sintomas depressivos e a sua segurança tendo em conta os possíveis efeitos adversos (efeitos dissociativos, psicomiméticos, entre outros), visto que a PSPT se caracteriza por apresentar sintomatologia dissociativa.¹⁸

O estudo incluiu um total de 158 participantes, com os seguintes critérios de elegibilidade para participação: veteranos e militares ativos de idades entre os 18 e os 70 anos; diagnóstico de PSPT baseado no CAPS-5; com pontuação CAPS-5 ≥ 23 ; com história pessoal de ausência de resposta a pelo menos 1 ensaio clínico de antidepressivo adequado e aprovado pela FDA, conforme determinado pelo *Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire* (MGH-ATRQ); não medicados ou medicados regularmente com antidepressivo ou psicoterapia focada na PSPT há, pelo menos, 4 semanas e 6 semanas, respetivamente; se forem do sexo feminino, que não se encontrassem grávidas ou a amamentar, e que realizassem um método contraceptivo clinicamente aceitável; capazes de ler, escrever e fornecer consentimento informado por escrito e em inglês; não apresentam uma perturbação ou características psicóticas, nem episódios maníacos ou mistos; não padecem de uma condição médica instável; não têm risco suicida ou homicida com necessidade de intervenção; não apresentam lesão cerebral severa; não sofrem de perturbação de abuso de substâncias moderada ou severa nos últimos 3 meses, exceto perturbação de consumo de álcool ligeira a moderada com bafómetro negativo à admissão do estudo; não se encontram a utilizar inibidores da monoamina oxidase (IMAO), memantina, ou benzodiazepinas de longa ação, e não têm sensibilidade conhecida à cetamina; apresentam uma

pressão arterial em repouso superior a 90/60 mmHg e inferior a 150/90 mmHg, e uma frequência cardíaca superior a 45 batimentos por minuto (bpm) e inferior a 100 bpm.¹⁸

O estudo por *Abdallah et al.* trata-se de um ensaio clínico randomizado e controlado, duplo-cego, durante o qual os participantes foram randomizados e divididos em três grupos distintos: 54 no grupo placebo (soro fisiológico), 53 no grupo de baixa dose (0,2 mg/kg de cetamina) e 51 no grupo de dose padrão (0,5 mg/kg de cetamina). Um total de oito infusões de 40 minutos por infusão foram administradas 2 vezes por semana. Os participantes foram seguidos semanalmente durante quatro semanas após a última infusão.¹⁸

O *outcome* primário foi medido através do PCL-5 para avaliação dos sintomas de PSPT. A aplicação desta escala foi realizada previamente a cada infusão, 24 horas após a primeira e a última infusões, e semanalmente durante as 4 semanas após o fim das infusões. O PCL-5 foi ainda utilizado para avaliar os efeitos rápidos da cetamina após cada infusão. O CAPS-5 foi utilizado como medida para avaliar a severidade dos sintomas de PSPT antes do início do estudo e após o término das infusões e do seguimento. A existência de resposta ao tratamento foi definida como havendo, pelo menos, 25% de melhoria na pontuação do CAPS-5 após o término das infusões e comparativamente com o basal.¹⁸

Relativamente ao *outcome* primário que recorreu ao PCL-5 como medida de avaliação do efeito da cetamina nos sintomas de PSPT, não foi identificado um efeito estatisticamente significativo ($p=0,17$). Houve um efeito significativo do tempo ($p<0,0001$), mas não se identificou nenhuma interação do tratamento com o tempo ($p=0,38$), pelo que a pontuação do PCL-5 melhorou ao longo do tempo em todos os grupos. Não se verificou também uma redução significativa da pontuação do PCL-5 24 horas após a primeira dose ($p=0,04$) nem no fim do tratamento ($p=0,28$), comparativamente com o grupo placebo. Não se observou diferença significativa entre a baixa dose comparativamente com o grupo placebo após a primeira infusão ($p=0,57$) nem no fim do tratamento ($p=0,16$). Adicionalmente, não se observaram diferenças entre a dose padrão de cetamina e a baixa dose ($p>0,2$, $p>0,5$ ajustado).¹⁸

A percentagem de respondedores com melhoria do PCL-5 $\geq 25\%$ foi superior nos dois grupos ativos, no entanto a diferença em proporção não foi significativa ($p=0,08$). A probabilidade de alcançar a condição de respondedor com a primeira dose era 80% superior com os grupos ativos do que com o placebo (OR=1,88, intervalo de confiança [IC] 95%: [0,84, 4,22] na dose standard vs placebo; OR=1,82, IC 95%: [0,82, 4,05] na baixa dose vs placebo), mas não se verificou como sendo uma diferença estatisticamente significativa.¹⁸

No que respeita ao CAPS-5, observou-se um efeito do tempo ($p>0,0001$), mas nenhum efeito estatisticamente significativo ($p=0,46$) ou interação do tratamento com o tempo ($p=0,07$).

Comparativamente com o placebo, não se identificaram reduções significativas no CAPS-5 (baixa dose: $p=0,03$, $p=0,09$ ajustado; dose standard: $p=0,09$, $p=0,18$ ajustado). Não se observaram também diferenças entre as doses baixa e padrão ($p=0,65$, $p=0,65$ ajustado).¹⁸

Foram considerados não respondedores todos os participantes com CAPS-5 < 25% no fim do período de tratamento do grupo padrão ($n=13$, 25%), grupo de baixa dose ($n=18$, 34%) e grupo placebo ($n=25$, 46%). Ao longo das 4 semanas após o tratamento, no que respeita ao PCL-5, observaram-se efeitos significativos do tempo ($p<0,001$), mas nenhum efeito estatisticamente significativo ($p=0,11$) ou interação do tratamento com o tempo ($p=0,08$). No fim das 4 semanas de seguimento, o PCL-5 era significativamente mais baixo no grupo de baixa dose comparativamente com o grupo placebo ($p=0,01$, $p=0,03$ ajustado), mas não comparativamente com o grupo padrão ($p=0,05$, $p=0,09$ ajustado). Não se observaram diferenças entre o grupo placebo e o grupo padrão ($p=0,34$, $p=0,34$ ajustado).

No que respeita à durabilidade dos efeitos, avaliada através do CAPS-5, observou-se um efeito significativo do tempo ($p<0,0001$), mas nenhum efeito estatisticamente significativo ($p=0,26$) ou interação do tratamento com o tempo ($p=0,13$). Às 4 semanas pós-tratamento, a pontuação não se verificou como sendo significativamente menor no grupo de baixa dose comparativamente com o placebo ($p=0,03$, $p=0,09$ ajustado) e com o grupo padrão ($p=0,43$, $p=0,43$ ajustado). De igual modo, a redução do CAPS-5 no grupo de dose padrão não foi significativa comparativamente com o grupo placebo ($p=0,13$, $p=0,25$ ajustado).¹⁸

Ross et al. realizou um estudo com o objetivo de melhor caracterizar o papel da cetamina no tratamento da PSPT. A população do estudo englobou um total de 30 participantes, que cumpriam com os seguintes critérios: veteranos de guerra com diagnóstico de PSPT realizado por clínicos do *Department of Veteran Affairs*; indivíduos entre os 18 e os 75 anos de idade; realizaram exame médico; não estão medicados com lamotrigina ou IMAO; e não padecem de psicose.¹⁹

Trata-se de um estudo observacional, durante o qual os participantes foram sujeitos a seis infusões de cetamina com duração de 1 hora cada, ao longo de um período de 2 a 3 semanas, consoante a disponibilidade do participante. A primeira infusão comportava uma dose de 1 mg/kg, com um máximo de 60 mg. Nas infusões posteriores, a dose foi ajustada e adaptada a cada indivíduo de modo a ser alcançada a resposta psicotrópica terapêutica, que corresponde ao estado em que o indivíduo passa por experiências transpessoais e transformativas ótimas, teorizadas como sendo essenciais para o tratamento. O participante encontrava-se sozinho numa sala com um profissional durante o tempo de infusão e 30 minutos após o término, sendo que a maioria tinha acesso a vídeos da natureza com música relaxante. Alguns participantes optaram por ouvir a própria música, com ou sem o vídeo.¹⁹

Para avaliação de *outcome* primário, cada participante teve acesso a questionários de auto-relato, previamente à primeira e sexta infusões, sendo que os sintomas de PSPT foram monitorizados com recurso ao PCL-5. Três participantes (10%) reportaram aumento dos sintomas, de acordo com o PCL-5, no entanto, como resultado global, verificou-se uma redução significativa nos sintomas de PSPT de uma pontuação média de 56,2 para 31,3 (44%, $p < 0,001$).¹⁹

Dadabayev et al. realizou um estudo com o objetivo de avaliar o efeito da cetamina em baixa dose na redução de dor crónica (DC) e de sintomas de PSPT em veteranos de guerra, com ou sem PSPT, comparativamente com um placebo ativo (cetorolaco, um anti-inflamatório não esteróide).²⁰

Incorporou um total de 39 participantes, englobando os seguintes critérios de inclusão: veteranos de guerra com idades entre os 18 e os 65 anos; se com diagnóstico de PSPT deve ser baseado no CAPS-5 e com sintomas que persistem há mais de 3 meses previamente ao estudo; se medicados com psicotrópicos e/ou analgésicos devem estar medicados em doses estáveis há, pelo menos, 6 semanas previamente à entrada do estudo e durante o mesmo; se a realizar psicoterapia para a PSPT devem ter sessões regulares em frequência e duração desde há, pelo menos, 6 semanas previamente ao início do estudo; devem ter a capacidade de falar inglês e fornecer consentimento informado por escrito; não devem padecer de défice cognitivo moderado a severo (pontuação de *Mini-Mental State Examination* < 20); não devem apresentar história médica passada ou presente de perturbação psicótica ou bipolar; não devem padecer de bulimia ou anorexia nervosa, ou abuso ou dependência do álcool, nos últimos 3 meses; não devem apresentar hipertensão arterial, intervalo QT prolongado, doença ulcerosa péptica, perturbação de abuso de substâncias ativa, historial recente de hemorragia gastrointestinal, insuficiência renal ou ideação suicida à apresentação; e, se do sexo feminino, não devem estar grávidas, se iniciaram terapêutica hormonal esta deve ter ocorrido há mais de 3 meses, e não devem ser incapazes ou não recetivas a utilizar um método contraceutivo clinicamente aceitável durante o estudo.²⁰

Este estudo consistiu num ensaio clínico randomizado e controlado, duplo cego, no qual os participantes foram randomizados e distribuídos por quatro grupos: 10 com PSPT a receber cetamina, 9 com PSPT a receber cetorolaco, 10 sem PSPT a receber cetamina, e 10 sem PSPT a receber cetorolaco. A infusão de cetamina (0,5 mg/kg) foi administrada em dose única durante 40 minutos. A infusão de cetorolaco (15 mg/500 cc de soro fisiológico) foi administrada em dose única durante 40 minutos. Foi administrado ondansetron endovenoso a todos os participantes dada a frequente associação da cetamina com náuseas e vômitos e de modo a evitar perda de ocultação.²⁰

O *outcome* primário foi medido através da avaliação da severidade dos sintomas de PSPT recorrendo ao *Impact of Event Scale-Revised* (IES-R) no primeiro e sétimo dias pós-infusão.²⁰

Observou-se um decréscimo significativo entre o estado basal e o sétimo dia pós-infusão em ambos os grupos de participantes diagnosticados com PSPT ($p < 0.01$). No entanto, não se observaram diferenças significativas entre a utilização de cetorolaco ou de cetamina, nem interações dependentes do tempo por medicação utilizada ($p > 0,05$). Identificaram-se decréscimos significativos entre as pontuações basais de PSPT e o primeiro dia pós-infusão ($p=0,03$) e o sétimo dia pós-infusão ($p < 0,01$), porém não se verificaram alterações significativas entre o primeiro e o sétimo dias pós-infusão ($p=0,37$). No que respeita a ambos os grupos sem PSPT, não se verificaram alterações significativas nos sintomas de PSPT ($p > 0,05$).²⁰

Shiroma et al. desenvolveu um estudo com o objetivo de investigar a eficácia da cetamina quando utilizada como adjuvante da terapia de exposição prolongada (PE). O estudo beneficiou de um total de 10 participantes, que se enquadraram nos seguintes critérios: veteranos de guerra de idades entre os 18 e os 75 anos; diagnosticados com PSPT crónica e, no mínimo, moderada (CAPS-5 ≥ 23 e PCL-5 > 33); não padeceram de perturbação de abuso de substâncias ou álcool nos últimos de 6 meses; não têm lesão cerebral traumática moderada a severa; não estão diagnosticados com perturbação bipolar ou psicose; e, se medicados com psicotrópicos, devem apresentar medicação regular há ≥ 4 semanas.²¹

O estudo por *Shiroma et al.* não apresentava grupo controlo e decorreu ao longo de 10 semanas. Os participantes receberam uma infusão de 40 minutos de cetamina (0,5 mg/kg) 24 horas previamente à sessão semanal de PE durante as primeiras 3 semanas, seguidas de 7 semanas de sessões semanais de PE sem administração de cetamina.²¹

O *outcome* primário foi avaliado através da alteração na pontuação do CAPS-5, com obtenção dos valores basais e da última sessão de PE por um avaliador independente. O PCL-5 foi avaliado no estado basal e nas semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 10. Os participantes deviam ter, pelo menos, 1 avaliação de seguimento com PCL-5 ($n=10$) ou CAPS-5 ($n=9$).²¹

Verificou-se uma redução significativa na pontuação do CAPS-5 ($p=0,001$, -15,25 IC 95%: 7,27-23,23) e do PCL-5 ($p<0,001$, -30,75 IC 95: 20,09-41,41) entre os valores basais e o término do tratamento. Após controlo da variação média ao longo do tempo da pontuação do *Montgomery-Asbert Depression Rating Scale* (MADRS), a alteração na pontuação total do PCL-5 manteve-se significativa ($p=0,038$), no entanto a do CAPS-5 deixou de ser significativa ($p=0,30$).²¹

Albott et al. conduziu um estudo com o objetivo de determinar a eficácia e segurança de infusões repetidas de cetamina no tratamento de indivíduos com PSPT e DRT concomitantes, o tempo necessário para haver recaída dos sintomas depressivos e de PSPT, e se a eficácia de

infusões repetidas na PSPT se limita aos sintomas que se sobrepõem com os depressivos ou se estende a sintomas específicos da PSPT.²²

Incorporou 15 participantes, que cumpriam com os seguintes critérios de elegibilidade: veteranos de guerra de idades entre os 18 e os 75 anos; diagnósticos de DRT moderada a severa (*Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis 1 Disorders*, versão para ensaios clínicos) e PSPT crónica (CAPS-5); mantêm a medicação psicotrópica em doses estáveis durante o estudo; não padecem de qualquer patologia instável médica ou não-psiquiátrica do sistema nervoso central; não têm lesão cerebral traumática moderada a severa; não apresentam perturbação de abuso de substâncias ativa nos últimos 6 meses; não apresentam historial de psicose ou perturbação bipolar; não apresentam ideação suicida ativa e com risco iminente; e, se do sexo feminino, não se encontram grávidas (teste urinário negativo) e devem realizar contraceptivo clinicamente aceitável durante o estudo.²²

Este estudo foi realizado sem grupo controlo. Cada indivíduo realizou um total de 6 infusões de cetamina (0,5 mg/kg) de 40 minutos cada, a cada segunda, quarta e sexta-feira ao longo de um período de 12 dias. Cada participante foi monitorizado durante um total de 2 horas pós-infusão de modo a garantir a ausência de efeitos adversos clinicamente significativos.²²

O *outcome* primário foi avaliado através das alterações nas pontuações do PCL-5 e do CAPS-5, proporção de participantes que alcançou remissão da PSPT (PCL-5 total < 33) após término das infusões, e proporção de indivíduos que apresentaram recaída da PSPT durante o seguimento. O PCL-5 foi aplicado 1 hora previamente e 24 horas após cada infusão, e semanalmente durante um período de 8 semanas após a sexta infusão. O CAPS-5 foi aplicado após o término das infusões, semanalmente ao longo de 8 semanas.²²

Verificou-se um decréscimo significativo da média do PCL-5 entre os valores basais e até 24 horas após a sexta infusão ($p < 0,0005$). O CAPS-5 apresentou uma redução significativa após o término das infusões ($p < 0,0005$). Relativamente à remissão da PSPT, identificaram-se 9 indivíduos (60%) com remissão após a primeira infusão e 12 indivíduos (80%) após a sexta infusão. De entre os 12 indivíduos que se encontravam em remissão durante o período de seguimento: aos 14 dias pós-tratamento, ainda se encontravam todos em remissão (80% da amostra total). A mediana para a recaída de PSPT foi de 41 dias, com os percentis 50 e 75 nos 41 e 27 dias, respetivamente. O percentil 25 não foi calculado, dado que 6 dos indivíduos (40% da amostra total, 50% dos que apresentaram remissão) mantiveram a remissão durante todo o período de seguimento. A média da severidade dos sintomas de PSPT foi significativamente superior às 4 semanas de seguimento comparativamente com as 24 horas após a última infusão ($p = 0,008$), no entanto esta alteração associa-se a um pequeno tamanho de efeito.²²

Artin et al. conduziu um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia da (S)-cetamina intranasal na melhoria dos sintomas depressivos ou de PSPT. O estudo englobou uma amostra de 35 participantes que cumpriam com os seguintes critérios de elegibilidade: veteranos de guerra; receberam pelo menos 2 doses de (s)-cetamina na clínica do estudo; apresentavam diagnóstico concomitante de perturbação depressiva e PSPT (diagnóstico pré-estabelecido na avaliação inicial ou PCL-5 basal > 33); há acesso às pontuações de base do PCL-5/*Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9); não tinham realizado previamente ensaios clínicos com cetamina ou (s)-cetamina; ausência de resposta a, pelo menos, 2 antidepressivos nos últimos 5 anos e com uma pontuação PHQ-9 ≥ 15 ; não apresentam contraindicações médicas sérias (doença vascular aneurismática, hemorragia intracraniana, historial de convulsões, delírio recente, descompensação cardíaca, doença hepática severa, cistite); não apresentam psicose; não têm uma perturbação neurocognitiva; e não têm historial ativo ou prévio de abuso de cetamina.²³

Este estudo, sem grupo controlo, nem randomizado, consistiu na administração de (s)-cetamina IN duas vezes por semana ao longo de 4 semanas, perfazendo um total de 8 tratamentos numa primeira fase de indução. A dose inicial era de 56 mg, com ajuste por indivíduo consoante a tolerabilidade e eficácia. Participantes que demonstravam vontade em continuar o tratamento numa fase de manutenção transitaram para uma frequência de uma vez por semana ou menos.²³

O *outcome* primário de avaliação da alteração dos valores do PCL-5 era medido previamente a cada tratamento. Foi também avaliada a resposta ao tratamento, sendo que uma redução de $\geq 30\%$ correspondia a uma resposta clinicamente significativa. Os participantes que optaram por continuar na fase de manutenção e que realizaram pelo menos mais 8 tratamentos (n=19) foram avaliados com recurso ao PCL-5 para determinar a manutenção de resposta ao tratamento.²³

Observou-se um efeito significativo na pontuação do PCL-5, com uma redução média de 15,5, de 54,8 no primeiro tratamento para 39,3 no oitavo tratamento. Uma resposta clinicamente significativa observou-se em 16 dos 35 participantes (46%) à data do oitavo tratamento, com 5 (15%) a alcançar remissão (PCL-5 < 33). Houve uma redução significativa do PCL-5 entre o primeiro e o segundo tratamentos, com uma média de 5,5 pontos, mantendo-se significativa entre tratamentos subsequentes, com uma média de 5 pontos entre o quarto e oitavo tratamentos. Nos veteranos que realizaram tratamento de manutenção, verificou-se uma redução significativa do PCL-5, de 39,3 pontos para 33,2, sendo que ao décimo sexto tratamento 12 participantes (34% do total da amostra) alcançaram níveis de remissão.²³

Bentley et al. conduziu um estudo baseado no anterior com o objetivo de estudar a eficácia da cetamina endovenosa comparativamente com a (s)-cetamina IN em veteranos que não

alcançaram uma resposta ótima com esta última. A amostra era composta por 15 veteranos que receberam previamente pelo menos 6 tratamentos de (s)-cetamina IN e posteriormente pelo menos 2 infusões de cetamina. De notar que 8 dos 15 indivíduos receberam cetamina endovenosa ou intramuscular para o tratamento de perturbação depressiva previamente a este ensaio clínico e houve uma grande variabilidade no período em que ocorreu a transição para cetamina endovenosa, entre 6 a 30 doses de cetamina IN antes de ocorrer a mudança.²⁴

Todos os participantes do estudo receberam doses máximas de 84 mg de (s)-cetamina IN durante pelo menos 3 sessões previamente a haver transição para a via endovenosa. A infusão de cetamina ocorreu geralmente 2 vezes por semana durante um período de 3 semanas, seguidos de uma frequência flexível determinada pelo clínico. A dosagem das infusões era inicialmente de 0,5 mg/kg, com aumento para 0,75 mg/kg no segundo tratamento e para 1 mg/kg no terceiro tratamento. Todas as sessões subsequentes ocorreram com doses de 1 mg/kg.²⁴

O *outcome* primário de alteração dos sintomas de PSPT foi avaliado através do PCL-5 previamente a cada tratamento. O sexto tratamento com cetamina foi definido como o ponto terminal para análise, correspondendo a um tratamento de indução, no entanto foram estudados os participantes que continuaram para além deste ponto para determinar a longevidade dos efeitos da cetamina, numa fase de manutenção. Os pontos-chave para análise foram: pré-tratamento com (s)-cetamina IN, último tratamento com (s)-cetamina IN, pré-tratamento com cetamina endovenosa e sexto tratamento com cetamina endovenosa. Uma redução de 10 pontos no PCL-5 foi usada como marcador de resposta clinicamente significativa.²⁴

Um dos participantes não tinha pontuações de PCL-5 relativamente ao tratamento com (s)-cetamina IN, pelo que não foi incluído nesta análise. Observou-se um efeito significativo do tratamento ($p=0,006$). Apesar da alteração da pontuação do PCL-5 após os tratamentos de (s)-cetamina IN ser de $4,3 \pm 3,4$ ($p=0,06$), verificou-se que houve uma variação de $11,8 \pm 3,5$ ($p=0,03$) entre o pré-tratamento IN e o último tratamento endovenoso, de $58,9 \pm 2,9$ previamente a qualquer tratamento para $47,1 \pm 4,2$ após o tratamento endovenoso. A alteração presente após a transição para administração endovenosa foi significativamente maior comparativamente com a observada na cetamina IN ($p=0,007$). Após a (s)-cetamina IN, unicamente 2 dos 14 veteranos alcançaram resposta clinicamente significativa, com remissão da PSPT ($PCL < 33$) nesses mesmos 2, ao passo que 8 veteranos alcançaram resposta após o tratamento endovenoso, embora só tenha ocorrido remissão em 3 dos participantes. Apesar da redução significativa do PCL-5 ao longo dos tratamentos ($p=0,003$), não foi identificado um ponto no tempo dos tratamentos com cetamina endovenosa com alteração significativa ($p=0,056$).²⁴

Relativamente aos participantes que continuaram na fase de manutenção (n=11), observou-se uma redução significativa do PCL-5 entre o fim do tratamento de indução e o fim do tratamento de manutenção de cada veterano ($p=0,03$), com as pontuações a descenderem de $46,3 \pm 5$ para $34,6 \pm 4$. Dez dos 11 participantes alcançaram uma resposta clinicamente significativa, com 4 a apresentarem níveis de remissão da PSPT.²⁴

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática tem como objetivo analisar a eficácia da cetamina no tratamento da PSPT em veteranos de guerra, tendo sido realizada uma síntese da evidência científica disponível.

Realça-se o facto dos estudos recorrerem a metodologias significativamente distintas (via de administração, dose, duração, número de administrações), dada a inexistência de consenso no que respeita ao protocolo de cetamina mais indicado a utilizar no estudo do tratamento da população com PSPT. É também de ter em atenção o reduzido número de artigos, nomeadamente de ensaios clínicos randomizados, controlados e com ocultação e as amostras de pequeno tamanho. Adicionalmente, destaca-se o facto de haver uma grande heterogeneidade nos critérios de elegibilidade, como os critérios de diagnóstico utilizados na PSPT, a resistência a tratamentos prévios, a utilização prévia de cetamina ou o uso concomitante de medicação psiquiátrica e/ou psicoterapia, o ponto do tempo em que as escalas foram aplicadas para avaliação dos *outcomes*, e a clara preferência pela escala PCL-5, uma escala de autorrelato. Tendo em conta este conjunto de fatores, deve ser tida precaução na interpretação dos dados.

De entre os estudos analisados, o ensaio conduzido por *Abdallah et al.* foi o único que não identificou diferenças significativas com a utilização de cetamina, sendo também o único ensaio randomizado e controlado até à data que estuda uma população de veteranos de guerra com PSPT como patologia em foco de estudo. Curiosamente, o grupo no qual os resultados se destacaram foi o utilizado para estudo de um potencial controlo ativo, com baixa dose de cetamina (0,2 mg/kg).¹⁸ Neste, observou-se uma maior manutenção da redução da sintomatologia no fim do período de seguimento, comparativamente com os outros grupos. Estes dados apontam para um potencial na utilização da baixa dose na terapêutica da PSPT, a qual deve ser estudada mais a fundo.¹⁸ De qualquer modo, o estudo não faz qualquer distinção amostral entre veteranos de guerra e militares ativos, sendo que as diferenças entre estes grupos podem condicionar diferentes respostas ao tratamento, e, portanto, enviesamento dos dados^{5,18}. Não obstante a importância da utilização de um grupo placebo nestes estudos, deve ser tido em consideração o impacto que este tem nos resultados de estudos psiquiátricos, como poderá ser o caso do ensaio por *Abdallah et al.*¹⁸ Efetivamente, é sabido que o grupo placebo tem potencial para conduzir a dificuldades na interpretação dos resultados dos estudos, dado existir uma maior responsividade a esta intervenção placebo nas populações com perturbações mentais por impactar maioritariamente sintomas subjetivos, como a dor, a angústia e o desânimo.^{25,26}

Por outro lado, o estudo por *Dadabayev et al.*, também randomizado e controlado, embora seja um estudo com enfoque na comorbilidade de PSPT e dor crónica, identificou

melhorias na sintomatologia da PSPT com o uso de cetamina, embora os resultados se tenham revelado sobreponíveis aos do controlo ativo (ceterolaco).²⁰ Neste estudo, seria de considerar a administração dos fármacos num grupo unicamente com PSPT de modo a haver um melhor isolamento dos efeitos de cada tratamento, e ainda a existência de um grupo placebo para uma melhor comparação dos resultados.²⁰

A análise dos restantes estudos aponta também para a possibilidade da cetamina apresentar eficácia no tratamento de sintomas da PSPT, assim como permitir a existência de uma resposta sustentada no tempo.^{19,21-24} No entanto, conforme foi referido previamente, todos carecem de grupo controlo e placebo e apresentam diferenças metodológicas substanciais entre si, proporcionando sérias limitações à interpretação dos dados.

Adicionalmente, tendo em conta a grande prevalência de comorbilidade da PSPT com perturbações depressivas nestas populações, é importante procurar perceber se os efeitos da cetamina na PSPT se limitam aos sintomas depressivos que se sobrepõem entre estas patologias, ou se se estende a outros sintomas mais característicos da PSPT, conforme foi o objetivo de *Albott et al.*²²

Um dos aspetos que tem sido colocado em questão nas terapêuticas com cetamina é o facto desta poder ser incrementadora da resposta à psicoterapia, a modalidade mais recomendada no tratamento da PSPT.^{7,27} À semelhança dos potenciais efeitos da psicoterapia na extinção de medo, tem-se observado um potencial da cetamina para facilitar a neuroplasticidade e alterar o processo de extinção de medo e de re-estruturação de memórias traumáticas., sendo que estudos apontam para a existência de uma alteração destes processos em indivíduos com PSPT.^{7,27} Assim, através de um efeito sinérgico, a psicoterapia assistida por cetamina poderá vir a representar uma nova solução no tratamento da PSPT, conforme investigado por *Shiroma et al.*^{7,21,27} Porém, embora alguns dos estudos não excluam participantes que já se encontravam a realizar psicoterapia, é de destacar o facto deste ser o único que recorre a esta abordagem em específico²¹, pelo que são necessários mais estudos com objetivos mais claros e com grupo controlo para se poder estabelecer uma comparação.

Alguns dos fatores que têm sido alvo de estudo nas terapêuticas com psicadélicos são o modo como a mentalidade do participante e o ambiente que o rodeia durante a terapia influenciam a resposta à terapêutica, visto que apresentam um impacto fundamental na mesma.²⁸ Nesta revisão, unicamente o estudo por *Ross et al.* descreveu uma abordagem que tinha em consideração o ambiente e a resposta psicotrópica terapêutica, sendo estes aspetos que podem e devem ser tidos em consideração para o estudo da eficácia da cetamina em ensaios futuros.^{19,28}

CONCLUSÃO

Dadas as diversas limitações à realização de uma comparação de dados, não é possível uma conclusão quanto à eficácia da cetamina no tratamento da PSPT. Não obstante, deve ser dada continuidade à realização de estudos randomizados, controlados e com ocultação, tendo em conta o potencial terapêutico da cetamina noutras patologias psiquiátricas como a DRT. Neste sentido, torna-se relevante a investigação de um protocolo de tratamento da PSPT com cetamina que possibilite uma comparação de dados mais segura e, ainda, o evitamento de escalas de auto-relato de modo a minimizar a subjetividade em estudo.

Dada a grande comorbilidade psiquiátrica em populações de veteranos de guerra, embora seja praticamente impossível o isolamento de participantes só com PSPT, é importante o estabelecimento de critérios de elegibilidade mais homogêneos e rigorosos com vista a evitar populações com características muito distintas entre si. Além do mais, é também essencial a investigação no sentido de procurar compreender se qualquer sucesso terapêutico que se venha a verificar se limita a sintomas depressivos que se sobrepõem a outras patologias depressivas concomitantes, ou se se estende efetivamente a outros sintomas da PSPT.

Esta revisão coloca ainda em destaque a necessidade de estudos futuros se focarem em aspetos que podem influenciar o sucesso terapêutico da PSPT, como o placebo se apresentar como um potencial confundidor, o sinergismo entre a cetamina e a psicoterapia, e o impacto do ambiente e da mentalidade do participante na resposta à cetamina.

Posto isto, até à data, a implementação da cetamina para tratamento da PSPT na prática clínica regular não deverá ser algo a recomendar, embora a mesma já seja utilizada no tratamento da DRT.

APÊNDICE

Tabela I – Síntese dos estudos incluídos

Informações de publicação	Características da amostra	Desenho do estudo	Esquema terapêutico	Medida dos outcomes	Resultados
Abdallah et al. (2022)	Dose padrão: n = 51, idade média (IM) = 43,2 (SD = 12,7); Dose baixa: n = 53, IM = 45,2 (SD = 11,2); Placebo: n = 54, IM = 42,0 (SD = 10,8)	Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego; Tratamento: 4 semanas; Seguimento: 4 semanas.	8 infusões EV de 40 minutos, 2 vezes por semana; Dose padrão: 0,5 mg/kg; Dose baixa: 0,2 mg/kg; Placebo: soro fisiológico; Sem psicoterapia adjuvante.	Melhoria dos sintomas de PSPT, avaliada pelas escalas PCL-5 e CAPS-5	PCL-5: sem diferenças significativas entre os 3 grupos ao longo do período de tratamento; no fim das 4 semanas de seguimento, o grupo de baixa dose apresentava uma pontuação significativamente mais baixa comparativamente com o placebo, mas não com o grupo padrão; CAPS-5: sem diferenças significativas entre os 3 grupos.
Ross et al. (2019)	n = 30	Estudo observacional, não controlado; Tratamento: 2 a 3 semanas; Seguimento: não aplicável	6 infusões EV de 1 hora; 1ª dose de cetamina 1 mg/kg (máximo 60 mg); Infusões posteriores com dose ajustada ao participante para alcançar resposta psicotrópica terapêutica; Ambiente da infusão adaptado ao participante (música e/ou vídeos);	Melhoria dos sintomas de PSPT avaliada pelo PCL-5	Observou-se aumento do PCL-5 em 3 participantes, mas no global verificou-se redução significativa dos sintomas de PSPT (média de 56,2 para 31,3).

			Sem psicoterapia adjuvante.		
Dadabayev et al. (2020)	Cetamina: PSPT + DC: n = 10, IM = 45,3 (SD = 11,18); DC: n = 10, IM = 43,5 (SD = 9,65); Cetorolaco (controlo ativo): PSPT + DC: n = 9, IM = 40,1 (SD = 9,73); DC: n = 10, IM = 52,9 (SD = 8,61)	Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego; Tratamento: dose única (1 dia); Seguimento: 1 semana	Dose única de infusão EV de 40 minutos; Cetamina: 0,5 mg/kg; Cetorolaco: 15 mg/500 cc de soro fisiológico; Ondansetron EV em todos os grupos; Sem psicoterapia adjuvante.	Melhoria dos sintomas de PSPT avaliada pelo IES-R	Redução significativa do IES-R entre o estado basal e o primeiro dia pós-infusão e o sétimo dia pós-infusão em ambos os grupos de doentes com PSPT, sem diferenças entre o cetorolaco e a cetamina; não se observaram diferenças significativas entre o primeiro e o sétimo dias pós-infusão; sem alterações significativas nos sintomas de PSPT nos grupos sem PSPT.
Shiroma et al. (2020)	n = 10	Estudo aberto de prova de conceito, não controlado; Tratamento: 10 semanas; Seguimento: duração indeterminada	3 infusões EV semanais de cetamina 0,5 mg/kg, 1 dia previamente à sessão semanal de PE; 7 sessões de PE semanais posteriores, sem administração de cetamina; Com psicoterapia adjuvante.	Melhoria dos sintomas de PSPT, avaliada pelas escalas PCL-5 e CAPS-5	PCL-5: redução significativa entre os valores basais e o término do tratamento; CAPS-5: redução significativa, no entanto deixou de o ser após controlo da variação média do MADRS.
Albott et al. (2018)	n = 15, IM = 52,1	Ensaio clínico aberto, não controlado; Tratamento: 12 dias; Seguimento: 8 semanas	6 infusões EV de cetamina 0,5 mg/kg, à segunda, quarta e sexta-feira; Sem psicoterapia adjuvante.	Melhoria dos sintomas de PSPT e remissão, avaliadas pelas escalas PCL-5 e CAPS-5	PCL-5: redução significativa entre os valores basais e até 24 horas após a sexta infusão; 60% (n = 9) em remissão da PSPT após a primeira infusão e 80% (n = 12) após a sexta infusão, com manutenção até

					aos 14 dias pós-tratamento; 40% (n = 6, 50% dos indivíduos em remissão) manteve remissão durante todo o período de seguimento; mediana de recaída da PSPT de 41 dias; CAPS-5: redução significativa após o término das infusões.
Artin et al. (2022)	IM = 45,4 (SD = 10); Fase de indução: n = 35; Fase de manutenção: n = 19	Estudo retrospectivo aberto, não controlado; Tratamento: Fase de indução = 4 semanas; Fase de manutenção = variável; Seguimento: não aplicável	Fase de indução: 8 administrações de (s)-cetamina IN, 2 vezes por semana; dose inicial de 56 mg, com ajuste posterior consoante a tolerabilidade e eficácia; Fase de manutenção: dose de (s)-cetamina IN ajustada a cada indivíduo, 1 vez por semana ou com menor frequência; mínimo de 8 tratamentos para avaliação de <i>outcome</i>; Sem psicoterapia adjuvante.	Melhoria dos sintomas de PSPT, resposta clinicamente significativa e remissão, avaliadas pela escala PCL-5	Fase de indução: redução média de 15,5 (54,8 no primeiro tratamento para 39,3 no oitavo); resposta clinicamente significativa em 46% (n = 16) no oitavo tratamento, com 15% (n = 5) a alcançar remissão da PSPT; Fase de manutenção: redução significativa (de 39,3 para 33,2), com 34% (n = 12) a alcançar remissão ao décimo sexto tratamento.
Bentley et al. (2022)	Amostra composta pela do estudo de Artin et al., englobando veteranos que	Estudo retrospectivo aberto, não controlado; Tratamento:	Mínimo de 3 doses máximas de (s)-cetamina IN 84 mg previamente	Melhoria dos sintomas de PSPT, resposta clinicamente significativa	Um dos doentes não apresentava pontuações de PCL-5, não tendo sido incluído nesta análise;

	receberam um mínimo de 6 doses de (s)-cetamina IN e posteriormente um mínimo de 2 infusões de cetamina EV; IM = 49,1 (SD = 11,3); Fase de indução: n = 15; Fase de manutenção: n = 11	Fase de indução: 3 semanas; Fase de manutenção: variável; Seguimento: não aplicável	à transição para cetamina EV; Fase de indução: 6 infusões de cetamina EV, 2 vezes por semana; dose inicial de 0,5 mg/kg, segunda dose de 0,75 mg/kg e doses posteriores de 1 mg/kg; Fase de manutenção: Frequência variável de infusão de cetamina EV 1 mg/kg; Sem psicoterapia adjuvante.	e remissão, avaliadas pela escala PCL-5	Fase de indução: variação significativa de $11,8 \pm 3,5$ entre o pré-tratamento IN e o último tratamento EV ($58,9 \pm 2,9$ pré-qualquer tratamento para $47,1 \pm 4,2$), comparativamente com a variação de $4,3 \pm 3,4$ pós-tratamento IN; resposta clinicamente significativa em 8 participantes após tratamento EV e remissão da PSPT em 3 destes, comparativamente com 2 respostas clinicamente significativas e respectivas remissões pós-tratamento IN; Fase de manutenção: redução significativa entre o fim do tratamento de indução e o fim do tratamento de manutenção ($46,3 \pm 5$ para $34,6 \pm 4$); 10 dos participantes alcançaram resposta clinicamente significativa e 4 remissão da PSPT.
--	---	--	--	--	---

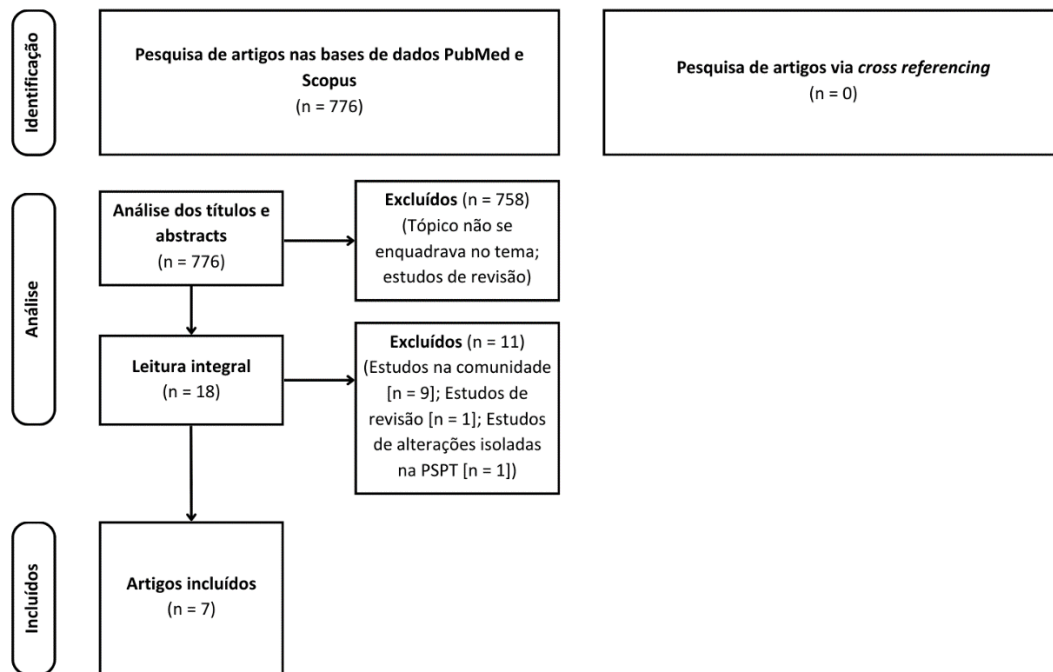


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção

BIBLIOGRAFIA

1. Post-traumatic stress disorder. World Health Organization; disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-traumatic-stress-disorder>. Consultado pela última vez a 2025/02/02.
2. Mann SK, Marwaha R, Torrico TJ. Posttraumatic Stress Disorder. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
3. Schrader C, Ross A. A Review of PTSD and Current Treatment Strategies. *Mo Med* 2021;118(6):546-551. (In eng).
4. Burbach L, Brémault-Phillips S, Nijdam MJ, McFarlane A, Vermetten E. Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A State-of-the-art Review. *Curr Neuropsychopharmacol* 2024;22(4):557-635. (In eng). DOI: 10.2174/1570159x21666230428091433.
5. Forbes D, Pedlar D, Adler AB, et al. Treatment of military-related post-traumatic stress disorder: challenges, innovations, and the way forward. *Int Rev Psychiatry* 2019;31(1):95-110. (In eng). DOI: 10.1080/09540261.2019.1595545.
6. Ragnhildstveit A, Roscoe J, Bass LC, Averill CL, Abdallah CG, Averill LA. The potential of ketamine for posttraumatic stress disorder: a review of clinical evidence. *Ther Adv Psychopharmacol* 2023;13:20451253231154125. (In eng). DOI: 10.1177/20451253231154125.
7. Fremont R, Brown O, Feder A, Murrough J. Ketamine for Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: State of the Field. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2023;21(3):257-265. (In eng). DOI: 10.1176/appi.focus.20230006.
8. Almeida TM, Lacerda da Silva UR, Pires JP, et al. Effectiveness of Ketamine for the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Neuropsychiatry* 2024;21(1):22-31. (In eng). DOI: 10.36131/cnfioritieditore20240102.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5ª ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
10. A new era of violence and conflict. United Nations; disponível em <https://www.un.org/en/un75/new-era-conflict-and-violence>. Consultado pela última vez a 2025/02/03
11. Du R, Han R, Niu K, et al. The Multivariate Effect of Ketamine on PTSD: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry* 2022;13:813103. (In eng). DOI: 10.3389/fpsyt.2022.813103.
12. Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório de avaliação de financiamento público de Spravato (escetamina). Lisboa. INFARMED - Autoridade

Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.; disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Spravato+%28escetamina%29/aa2ca597-0cd6-360b-98b9-a7bf3ed539ba>. Consultado pela última vez a 2025/05/13

13. McGhee LL, Maani CV, Garza TH, Gaylord KM, Black IH. The correlation between ketamine and posttraumatic stress disorder in burned service members. *J Trauma* 2008;64(2 Suppl):S195-8; Discussion S197-8. (In eng). DOI: 10.1097/TA.0b013e318160ba1d.
14. McGhee LL, Maani CV, Garza TH, Slater TM, Petz LN, Fowler M. The intraoperative administration of ketamine to burned U.S. service members does not increase the incidence of post-traumatic stress disorder. *Mil Med* 2014;179(8 Suppl):41-6. (In eng). DOI: 10.7205/milmed-d-13-00481.
15. Mion G, Le Masson J, Granier C, Hoffmann C. A retrospective study of ketamine administration and the development of acute or post-traumatic stress disorder in 274 war-wounded soldiers. *Anaesthesia* 2017;72(12):1476-1483. (In eng). DOI: 10.1111/anae.14079.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
17. Hosseini MS JF, Akbarzadeh MA, Zarei M, Gharamaleki YV. Formulating research questions for evidence-based studies. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health* 2024;2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.glmedi.2023.100046>.
18. Abdallah CG, Roache JD, Gueorguieva R, et al. Dose-related effects of ketamine for antidepressant-resistant symptoms of posttraumatic stress disorder in veterans and active duty military: a double-blind, randomized, placebo-controlled multi-center clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2022;47(8):1574-1581. (In eng). DOI: 10.1038/s41386-022-01266-9.
19. Ross C, Jain R, Bonnett CJ, Wolfson P. High-dose ketamine infusion for the treatment of posttraumatic stress disorder in combat veterans. *Ann Clin Psychiatry* 2019;31(4):271-279. (In eng).
20. Dadabayev AR, Joshi SA, Reda MH, et al. Low Dose Ketamine Infusion for Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Chronic Pain: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* 2020;4:2470547020981670. (In eng). DOI: 10.1177/2470547020981670.
21. Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Erbes C, Kehle-Forbes S, Polusny M. A Proof-of-Concept Study of Subanesthetic Intravenous Ketamine Combined With Prolonged Exposure

- Therapy Among Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. *J Clin Psychiatry* 2020;81(6) (In eng). DOI: 10.4088/JCP.20l13406.
22. Albott CS, Lim KO, Forbes MK, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Repeated Ketamine Infusions for Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 2018;79(3) (In eng). DOI: 10.4088/JCP.17m11634.
 23. Artin H, Bentley S, Mehaffey E, et al. Effects of intranasal (S)-ketamine on Veterans with co-morbid treatment-resistant depression and PTSD: A retrospective case series. *EClinicalMedicine* 2022;48:101439. (In eng). DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101439.
 24. Bentley S, Artin H, Mehaffey E, et al. Response to intravenous racemic ketamine after switch from intranasal (S)-ketamine on symptoms of treatment-resistant depression and post-traumatic stress disorder in Veterans: A retrospective case series. *Pharmacotherapy* 2022;42(3):272-279. (In eng). DOI: 10.1002/phar.2664.
 25. Bernstein MH, Brown WA. The placebo effect in psychiatric practice. *Curr Psychiatr* 2017;16(11):29-34. (In eng).
 26. Fava M, Evins AE, Dorer DJ, Schoenfeld DA. The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychother Psychosom* 2003;72(3):115-27. (In eng). DOI: 10.1159/000069738.
 27. Drozd SJ, Goel A, McGarr MW, et al. Ketamine Assisted Psychotherapy: A Systematic Narrative Review of the Literature. *J Pain Res* 2022;15:1691-1706. (In eng). DOI: 10.2147/jpr.S360733.
 28. Mitchell JM, Anderson BT. Psychedelic therapies reconsidered: compounds, clinical indications, and cautious optimism. *Neuropsychopharmacology* 2024;49(1):96-103. DOI: 10.1038/s41386-023-01656-7.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

