

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

**Efeito agudo da (es)cetamina na
Ideação Suicida associada à
Depressão: uma revisão sistemática**
Catarina de Castro Côrte-Real Farinha
Beirão

M

2026



Efeito agudo da (es)cetamina na Ideação Suicida associada à Depressão: uma revisão sistemática

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em medicina, submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Catarina de Castro Côrte-Real Farinha Beirão

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto - Rua de Jorge Viterbo

Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço de correio eletrónico: up201807580@icbas.up.pt

Orientador: Fábio Gomes Monteiro da Silva

Assistente Hospitalar de Psiquiatria. Serviço de Terapêuticas Especiais e Inovação, Hospital de
Magalhães Lemos - Unidade Local de Saúde de Santo António.

Docente Externo do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

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

Coorientadora: Paula Maria Figueiredo Pinto de Freitas

Assistente Hospitalar Graduada de Psiquiatria. Hospital de Magalhães Lemos - Unidade Local de
Saúde de Santo António

Professora Auxiliar do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço de correio eletrónico: pmfreitas@icbas.up.pt

Junho de 2026

Efeito agudo da (es)cetamina na Ideação Suicida associada à Depressão: uma revisão sistemática

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em medicina, submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante:

Catarina Lúcia Real Beirão

06/06/2026

Sob a Orientação de:

Sob a Coorientação de:

Declaração de Integridade Científica

Eu, Catarina de Castro Côrte-Real Farinha Beirão, abaixo-assinado, nº mecanográfico 201807580, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste Projeto de dissertação. Neste sentido, confirmo que não incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas por novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Agradecimentos

A concretização deste trabalho assinala o fim de um ciclo exigente e o início de um novo caminho, que não teria sido possível sem o apoio de várias pessoas.

Ao meu orientador, Dr. Fábio Monteiro, e coorientadora, Prof. Dr^a. Paula Freitas, agradeço por terem aceitado este desafio, pela disponibilidade e pela orientação ao longo deste último ano.

À minha família, o meu porto de abrigo, por estarem sempre ao meu lado nos momentos mais desafiantes.

Aos meus amigos, pela presença, partilha e apoio constantes, que tornaram este caminho mais leve e significativo.

E a todas as pessoas que, de diferentes formas, estiveram ao meu lado — a apoiar, orientar, motivar e desafiar — deixo também o meu sincero agradecimento.

A revisão não está registrada.

Os autores não têm potenciais conflitos financeiros, profissionais ou pessoais relevantes para o manuscrito.

Este trabalho não teve qualquer financiamento.

RESUMO

Introdução: A ideação suicida no contexto de episódios depressivos representa um desafio premente na urgência hospitalar. O compasso de espera imposto pelo elevado tempo de latência dos antidepressivos convencionais gera um hiato terapêutico crítico. Para dar resposta a esta lacuna, a (es)cetamina tem-se destacado pelo seu mecanismo de ação hiperagudo. Este estudo procurou rever sistematicamente a evidência atual sobre a eficácia aguda e o perfil de segurança desta molécula na redução do risco suicida (numa janela de 4 a 72 horas). **Metodologia:** Conduziu-se uma pesquisa na base de dados PubMed de acordo com as normas PRISMA 2020. Foram selecionados Ensaio Clínicos Aleatorizados (*RCTs*) em duplo-cego que comparassem a intervenção ativa (vias intravenosa, intranasal ou oral) contra placebos ativos ou inativos, em adultos com um quadro depressivo. A marcada heterogeneidade dos protocolos ditou uma revisão sistemática com síntese narrativa dos dados. **Resultados:** A análise de 10 *RCTs* (abrangendo 957 participantes) confirmou o potencial anti-suicida deste fármaco, embora com particularidades associadas a cada via de administração. A cetamina intravenosa evidenciou a maior robustez terapêutica, atenuando drasticamente o risco suicida nas primeiras horas, mesmo perante amostras refratárias. Em contraste, a escetamina intranasal deparou-se com maiores desafios em demonstrar superioridade estatística isolada para a ideação suicida face ao intenso efeito mascarador da terapêutica farmacológica convencional de base, enquanto a emergente via oral revelou resultados preliminares muito promissores. Verificou-se ainda que a redução do impulso suicida ocorre muitas vezes de forma independente da melhoria da depressão global, assemelhando-se ao alívio direto da dor psicológica aguda, não exigindo a indução de efeitos dissociativos para ser bem-sucedida. O perfil de segurança agudo provou ser favorável, com as alterações hemodinâmicas e dissociativas a revelarem uma cinética de rápida reversão espontânea. **Conclusão:** A evidência consolida a (es)cetamina como uma terapêutica de transição. A sua eficácia reside na atuação como um agente disruptor capaz de mitigar a iminência de morte, resgatando o tempo vital necessário para a atuação do tratamento a longo prazo. O paradigma atual exige a estratificação destes cuidados, maximizando as diferentes vias de administração para contextos de internamento ou estabilização em ambulatório.

ABSTRACT

Background: Suicidal ideation associated with depressive episodes remains a pressing challenge in emergency psychiatry. The waiting period imposed by the delayed onset of action of conventional antidepressants creates a critical therapeutic gap. To address this shortfall, (es)ketamine has emerged as a compelling alternative due to its hyperacute mechanism of action. This study aimed to systematically review current evidence regarding the acute efficacy and safety profile of this molecule in suppressing suicide risk (within a 4 to 72-hour window). **Methods:** A comprehensive search was conducted in the PubMed database following the PRISMA 2020 guidelines. We selected double-blind Randomized Controlled Trials (*RCTs*) comparing the active intervention (intravenous, intranasal, or oral routes) against active or inactive placebos in adults experiencing a depressive episode. Given the marked methodological heterogeneity across protocols, a systematic review with narrative synthesis of the results was performed. **Results:** The analysis of 10 *RCTs* (comprising 957 participants) confirmed the anti-suicidal potential of this drug, although with specific nuances tied to each route of administration. Intravenous ketamine demonstrated the highest therapeutic robustness, drastically attenuating suicide risk within the first few hours, even in refractory samples. Conversely, intranasal esketamine faced greater challenges in proving isolated statistical superiority for suicidal ideation, largely due to the intense masking effect of the baseline *Standard of Care*. Meanwhile, the emerging oral route yielded highly promising preliminary outcomes. Furthermore, the suppression of the suicidal urge frequently occurred independently of overall depressive symptom improvement, mirroring a direct relief of profound psychological pain that does not rely on inducing dissociative effects to succeed. The acute safety profile proved favorable, with hemodynamic and dissociative changes exhibiting rapid and spontaneous reversal kinetics. **Conclusion:** Current evidence solidifies (es)ketamine as a transitional treatment. Its efficacy lies in acting as a rapid crisis disruptor capable of mitigating imminent life-threatening risks, buying the vital time required for long-term standard treatments to exert their effect. The contemporary clinical paradigm demands a rigorous stratification of psychiatric care, maximizing the distinct routes of administration for either inpatient emergency scenarios or rapid outpatient stabilization.

LISTA DE ABREVIATURAS

AD: Antidepressivo

AMPA: Ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

BD: Perturbação Bipolar (*Bipolar Disorder*)

BSI / BSS / BSSI: Escala de Ideação Suicida de Beck (*Beck Scale for Suicide Ideation*)

BZD: Benzodiazepina

CGI-SS-r: Impressão Clínica Global da Gravidade da Suicidabilidade - revista (*Clinical Global Impression - Severity of Suicidality - revised*)

EA: Efeito Adverso

IN: Intranasal

ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina

IV: Intravenosa

MADRS: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*

MADRS-SI: Item 10 de Suicídio da *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*

MDD: Perturbação Depressiva Major (*Major Depressive Disorder*)

NMDA: N-metil-D-aspartato

PO: Via Oral (*Per Os*)

RCT: Ensaio Clínico Aleatorizado (*Randomized Clinical Trial*)

SF: Soro Fisiológico

IS: Ideação Suicida

SOC: Tratamento farmacológico convencional (*Standard of Care*)

SSI: Escala de Ideação Suicida (*Scale for Suicide Ideation*)

TRD: Depressão Resistente ao Tratamento (*Treatment-Resistant Depression*)

VA: Via de Administração

ÍNDICE

- 1. INTRODUÇÃO**
- 2. METODOLOGIA**
 - 2.1. Estratégia de Pesquisa
 - 2.2. Critérios de Elegibilidade e Exclusão
 - 2.3. Seleção e Extração de Dados
 - 2.4. Avaliação da Qualidade e Síntese de Dados
- 3. RESULTADOS**
 - 3.1. Seleção dos Estudos
 - 3.2. Caracterização dos Estudos e Risco de Enviesamento
 - 3.3. Eficácia Clínica Aguda
 - 3.3.1. Via Intravenosa (IV)
 - 3.3.2. Via Intranasal (IN)
 - 3.3.3. Via Oral (PO)
 - 3.4. Eficácia Clínica a Longo Prazo
 - 3.5. Segurança e Tolerabilidade
 - 3.5.1. Incidência de Efeitos Adversos (EAs)
 - 3.5.2. Efeitos Dissociativos, Hemodinâmicos e Resolução global
 - 3.5.3. Impacto no Protocolo (Ajustes e Interrupções)
 - 3.5.4. Eventos Adversos Graves (EAGs)
- 4. DISCUSSÃO**
 - 4.1. Eficácia Aguda e o Paradoxo das Vias de Administração
 - 4.2. A Autonomia da Ideação Suicida: Dor Mental vs. Depressão
 - 4.3. Heterogeneidade e Efeito Teto: População, SOC e Controle ativo
 - 4.4. O Perfil Hiperagudo, a Tolerabilidade e o "Mito da Dissociação"
 - 4.5. A Ponte Terapêutica e a Estratificação do Cuidado
 - 4.6. Limitações da Revisão e da Literatura atual
- 5. CONCLUSÃO**
- 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**
- 7. APÊNDICES**
 - 7.1. Apêndice I: Estratégia de Pesquisa Completa
 - 7.2. Apêndice II: Tabela de Estudos Excluídos
 - 7.3. Apêndice III: Avaliação da Qualidade Metodológica (Risco de Viés - Fig. 2)
 - 7.4. Apêndice IV: Fluxograma PRISMA 2020 (Fig. 1)
 - 7.5. Apêndice V: Tabela I - Características Demográficas e Clínicas Basais
 - 7.6. Apêndice VI: Tabela II - Protocolos de Intervenção e Comparadores
 - 7.7. Apêndice VII: Tabela III - Dados Quantitativos e Eficácia Clínica
 - 7.8. Apêndice VIII: Tabela IV - Perfil de Segurança e Tolerabilidade
- 8. ANEXOS**
 - 8.1. Anexo I: Lista de Verificação do PRISMA 2020
 - 8.2. Anexo II: Ferramenta Clínica SIBAT

INTRODUÇÃO

No panorama atual da medicina, a ideação suicida associada a quadros depressivos permanece um dos maiores desafios na urgência hospitalar. Quer estejamos perante uma patologia psiquiátrica de base (como a depressão unipolar ou bipolar), quer perante uma perturbação depressiva induzida por outra condição médica, a abordagem farmacológica convencional (*Standard of Care*) continua ancorada na utilização de antidepressivos convencionais, cujo mecanismo de ação envolve a modulação monoaminérgica. Ora, o grande obstáculo clínico desta estratégia é a morosidade do seu efeito: a resposta clínica exige um período de latência de quatro a seis semanas para se estabelecer de forma significativa. Este compasso de espera gera um hiato terapêutico crítico (uma "janela de vulnerabilidade"), durante o qual o doente permanece sem proteção farmacológica imediata contra o risco de suicídio^{1, 2}.

Perante esta lacuna terapêutica, a (es)cetamina afirmou-se, ao longo da última década, como o maior avanço psicofarmacológico no alívio rápido da ideação suicida. Esta molécula desafia o clássico paradigma monoaminérgico, atuando segundo a hipótese glutamatérgica. Na prática, o seu mecanismo principal assenta no antagonismo do recetor do glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) a nível dos interneurónios gabaérgicos inibitórios, provocando um pico de glutamato que, por sua vez, ativa os recetores AMPA^{1, 2}. Em paralelo, o metabolismo do enantiómero (R)-cetamina dá origem ao metabolito *HNK* (hidroxinorcetamina), prolongando essa mesma estimulação AMPA, mas através de uma via independente do bloqueio NMDA^{1, 3}. Esta cascata de sinalização intracelular culmina na libertação de *BDNF* (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) e na ativação da via mTOR, o que desencadeia uma neuroplasticidade ultrarrápida, capaz de reconstruir sinapses pré-frontais em poucas horas^{1, 2}. Para além desta via glutamatérgica, a evidência mais recente introduz o papel do sistema opióide na eficácia do fármaco, sugerindo que a cetamina atua também na regulação cerebral da dor para travar diretamente a dor mental aguda subjacente ao impulso suicida⁴.

Não obstante o forte racional neurobiológico, a transposição desta teoria para a prática tem esbarrado numa evidência clínica fragmentada e heterogénea. Atualmente, o clínico depara-se com uma verdadeira dicotomia protocolar: por um lado, o uso histórico e *off-label* da cetamina racémica (sobretudo pelas vias intravenosa e oral)⁵; por outro, a recente validação regulamentar da escetamina intranasal^{6, 7}. Perante esta diversidade de vias de administração — e face à variabilidade dos grupos de controlo adotados nos vários ensaios —, o real impacto e a eficácia destas moléculas na fase hiperaguda da crise continuam a gerar debate. É precisamente para clarificar esta lacuna que surge a presente revisão sistemática. O seu objetivo principal consiste em avaliar a eficácia clínica, bem como o perfil de segurança e tolerabilidade da (es)cetamina na redução aguda da ideação suicida (numa janela crítica de 4 a 72 horas) em adultos com quadro depressivo, estabelecendo a sua comparação face ao uso de placebo ativo ou inativo.

METODOLOGIA

2.1. Estratégia de Pesquisa

A presente revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) de 2020⁸. A pesquisa bibliográfica foi efetuada a 23 de janeiro de 2026 na base de dados PubMed. A estratégia de pesquisa estruturou-se em quatro domínios principais — intervenção, patologia, desfecho clínico e temporalidade —, combinando terminologia controlada (*Medical Subject Headings* - MeSH) e termos de texto livre. A fórmula de pesquisa completa encontra-se detalhada no Apêndice I.

2.2. Critérios de Elegibilidade

A seleção dos estudos seguiu uma série de critérios rigorosos, definidos *a priori* segundo a sigla PICOS:

- População (P): Indivíduos adultos (≥ 18 anos) a vivenciar um episódio depressivo (no contexto de Perturbação Depressiva Major ou Perturbação Bipolar), acompanhado de ideação suicida aguda e clinicamente significativa.
- Intervenção (I): Administração de cetamina racémica (via intravenosa ou oral) ou escetamina (via intranasal) em doses subanestésicas, em monoterapia ou como terapêutica adjuvante a um *Standard of Care* (SOC).
- Comparação (C): Placebo inativo (p. ex., soro fisiológico) ou placebo ativo (p. ex., midazolam), associados ou não a um SOC.
- Desfechos (Outcomes - O): O desfecho primário consistiu na redução quantitativa da ideação suicida num intervalo agudo (4 a 72 horas pós-administração), avaliada através de escalas validadas. Como desfechos secundários, definiu-se a avaliação da redução da sintomatologia depressiva global no mesmo intervalo temporal e o registo do perfil de segurança e tolerabilidade aguda.
- Desenho do Estudo (S): Exclusivamente Ensaios Clínicos Aleatorizados (RCTs) em duplo-cego.

2.3. Critérios de Exclusão

A fim de limitar os fatores de confundimento e garantir a independência estatística da amostra, foram excluídos estudos observacionais, relatos de casos, e ensaios realizados em voluntários saudáveis ou em populações sem o diagnóstico validado de depressão. Além disso, foram excluídas amostras com elevada prevalência de comorbilidades psiquiátricas primárias (p. ex.,: psicose, perturbações graves da personalidade ou dependência de substâncias ilícitas). Estudos de natureza puramente mecanística (sem registo de escalas clínicas) ou centrados, exclusivamente, no tratamento de manutenção a longo prazo foram igualmente rejeitados. De modo a evitar a duplicação de participantes (sobreposição de amostras), foram excluídas análises secundárias e *post-hoc* de coortes já incluídas nesta revisão. A fundamentação detalhada para a exclusão de cada artigo excluído, após a sua leitura integral, encontra-se sumarizada na tabela V do Apêndice II.

2.4. Seleção e Extração de Dados

Utilizou-se a plataforma tecnológica *Rayyan Intelligent Research Collaboration Tool*⁹, para a gestão dos dados obtidos. A extração de dados dos textos integrais foi realizada pela investigadora principal mediante uma grelha de registo padronizada - posteriormente validada em conjunto com a equipa de orientação. De acordo com os requisitos, as características demográficas detalhadas, os protocolos de intervenção, as escalas utilizadas e os dados quantitativos absolutos extraídos

METODOLOGIA

encontram-se sumarizados nas Tabelas I, II e III (Apêndices).

2.5. Avaliação da Qualidade e Síntese de Dados

A qualidade metodológica e o risco de enviesamento dos ensaios clínicos incluídos foram avaliados através da ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2)*¹⁰, detalhada no Apêndice III. Tendo em conta a considerável heterogeneidade metodológica entre os ensaios — nomeadamente as distintas vias de administração, a variabilidade das escalas psicométricas utilizadas e as diferenças estruturais nos protocolos de *Standard of Care* —, a agregação formal dos resultados para efeitos de uma meta-análise quantitativa foi considerada metodologicamente inadequada. Desta forma, procedeu-se a uma **síntese narrativa estruturada** dos dados, seguindo as diretrizes *SWiM (Synthesis Without Meta-analysis)*¹¹. No presente manuscrito, a eficácia clínica é relatada prioritariamente através de medidas relativas (taxas de resposta e remissão e *odds ratio*), sendo as diferenças de médias e medidas de dispersão absolutas apresentadas em formato de tabela (Tabela III do Apêndice VII), com o objetivo de privilegiar a clareza e a fluidez na leitura dos resultados.

RESULTADOS

3.1. Seleção dos Estudos

O processo de pesquisa bibliográfica, pré-seleção e seleção dos ensaios clínicos aleatorizados incluídos nesta revisão está descrito no fluxograma PRISMA⁸ (Fig. 1, Apêndice IV). A pesquisa inicial na base de dados *PubMed* resultou em 105 registros. Através de ferramentas de automação da própria base de dados, nomeadamente de filtros para restrição temporal (2015 até à data) e tipologia do estudo (*Randomized Controlled Trial, RCT*), deu-se a exclusão de 86 artigos, sendo os restantes 19 registros selecionados para análise integral. Destes, foram excluídos 9 artigos por não cumprirem os critérios de elegibilidade pré-definidos, encontrando-se a sua justificação individual descrita na Tabela IV (Apêndice II). Este processo de seleção resultou, assim, na inclusão final de 10 *RCTs* para a síntese narrativa.

3.2. Caracterização dos Estudos e Risco de Enviesamento

A presente revisão sistemática integrou 10 ensaios clínicos aleatorizados em duplo-cego (*RCTs*), controlados por placebo ativo (midazolam) ou inativo (SF), publicados entre 2015 e 2025 e decorridos nos Estados Unidos da América (EUA)¹²⁻¹⁶, França¹⁷, China¹⁸ e Índia¹⁹, além do formato multicêntrico global^{20, 21}. A amostra total foi de 957 participantes adultos (935 analisados segundo o método de intenção de tratar). O contexto de intervenção predominante foi o internamento hospitalar ou o serviço de urgência, com apenas dois *RCTs* a incluírem participantes seguidos em regime de ambulatório (amostras mistas)^{16, 19}. Demograficamente, a idade média dos participantes situava-se entre a terceira e a quarta décadas de vida, sendo a maioria do sexo feminino, à exceção de dois *RCTs* (um deles conduzido em contexto militar e outro na Índia) onde se verificou uma maioria masculina^{12, 19}.

O traço clínico subjacente comum a todas as populações foi a **ideação suicida aguda associada a um episódio depressivo**. Apesar de a Perturbação Depressiva Major (*MDD*) surgir como o diagnóstico primário mais frequente, certos estudos incluíram também doentes num episódio depressivo major no contexto de Perturbação Bipolar (*BD*)^{16, 17}. As comorbilidades psiquiátricas mais frequentes foram as Perturbações de Ansiedade^{16, 17}, a Perturbação de Stress Pós-Traumático (*PTSD*)^{16, 17} e a Perturbação de Uso de Álcool (*AUD*)¹⁵.

Em oposição, a totalidade dos *RCTs* aplicou rigorosos **critérios de exclusão**, nomeadamente, para perturbações psicóticas ativas ou antecedentes de esquizofrenia. Em relação à dependência de substâncias, o critério de exclusão incidiu sobre o abuso recente (tipicamente nos 1-6 meses prévios à admissão) de substâncias ilícitas, com a exceção do ensaio de Jones *et al.*, cujo protocolo procurou ativamente incluir doentes com Perturbação de Uso de Álcool (*AUD*) ativa (exigindo apenas uma abstinência superior a 5 dias pré-admissão)¹⁵. Em grande parte dos estudos, a Perturbação de Personalidade *Borderline* (*BPD*) foi, também, um critério de exclusão, exceto em dois estudos nos quais a sua presença foi permitida^{14, 16}.

A intervenção ativa consistiu na administração de (es)cetamina pelas **vias intravenosa** ($n=5$)^{12, 14, 16-18}, **intranasal** ($n=4$)^{13, 15, 20, 21} e **oral** ($n=1$)¹⁹. Três dos estudos sobre a via intranasal foram financiados pela indústria farmacêutica^{13, 20, 21}, enquanto os restantes sete *RCTs* contaram com o apoio de instituições públicas ou académicas.

Em todos os artigos analisados, a gravidade inicial dos sintomas, tanto da depressão como da ideação suicida, situava-se na faixa de **moderada a grave**. A confirmação da ideação suicida foi feita com base em duas abordagens metodológicas distintas: metade dos *RCTs* exigiu uma pontuação

RESULTADOS

mínima de corte em escalas psicométricas validadas^{12, 14-17}, enquanto a outra metade se baseou na avaliação clínica, seja através de uma resposta afirmativa a uma questão direta sobre intenção e ideação suicida^{18, 19} ou da aplicação da entrevista diagnóstica estruturada MINI (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*)^{13, 20, 21}.

Na maioria dos estudos, a (es)cetamina foi administrada como terapêutica adjuvante (*add-on*) ao tratamento farmacológico padrão (*Standard of Care - SOC*). A otimização do tratamento antidepressivo e o recurso a psicofármacos de resgate, particularmente benzodiazepinas, foram permitidos em grande parte dos ensaios. No entanto, a abordagem a estes sedativos variou metodologicamente: enquanto determinados protocolos impuseram restrições temporais bem-definidas nas horas imediatamente prévias ou posteriores às avaliações psicométricas (com o objetivo de mitigar potenciais fatores de confundimento na avaliação do efeito da (es)cetamina)^{14, 20, 21}, metade dos *RCTs* analisados não especificou janelas de restrição ou permitiu o seu uso livre^{12, 13, 16, 17, 19}. O estudo de Fan et al. (2017)¹⁸ destacou-se pela proibição explícita do uso de quaisquer fármacos sedativo-hipnóticos. Por fim, a única exceção metodológica total ao modelo de tratamento *add-on* foi o estudo de Jones et al. (2024)¹⁵, no qual o protocolo decorreu sem qualquer intervenção psicofarmacológica de base, permanecendo todos os participantes livres de psicofármacos adicionais (*medication-free*) durante o período do estudo (48 horas).

As características basais das populações de cada estudo, incluindo dados demográficos, comorbilidades, perfil farmacológico, gravidade clínica inicial e histórico suicidário, encontram-se sistematizadas na **Tabela I** (Apêndice V). Por sua vez, os protocolos da intervenção ativa e do grupo de controlo, bem como o enquadramento do *SOC* definido pré-estudo, podem ser consultados na **Tabela II** (Apêndice VI).

A avaliação da **qualidade metodológica** e do **potencial de enviesamento** foi efetuada com recurso à ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2* (RoB 2)¹⁰, ilustrada na **Fig. 2** (Apêndice III). Todos os estudos revelaram um baixo risco de viés nos domínios referentes ao processo de aleatorização e medição dos desfechos. Em contrapartida, o risco global foi classificado como “com algumas preocupações” na grande maioria dos *RCTs*, unicamente devido às dificuldades de ocultação da intervenção (*blinding*), dados os efeitos psicoativos ultrarrápidos induzidos pela (es)cetamina. De notar que, no ensaio de Grunebaum et al. (2018)¹⁴, o uso do midazolam garantiu a preservação da ocultação, não se registando diferença com significado estatístico na capacidade de os doentes ($p = 1,000$) e os clínicos avaliadores ($p = 0,895$) adivinharem corretamente a alocação terapêutica no momento da primeira avaliação. A única exceção foi o estudo de Burger et al. (2016)¹², classificado como de “alto risco” global devido à perda de dados dos registos hospitalares (e consequente exclusão de 8 dos 18 participantes inicialmente propostos).

3.3. Eficácia Clínica Aguda

O impacto da (es)cetamina na ideação suicida (**outcome primário**) e na sintomatologia depressiva global foi analisado em cada ensaio clínico, com foco na fase aguda, isto é, nas primeiras **72 horas** após a sua administração. Os valores absolutos e as medidas de dispersão central das escalas psicométricas (médias e desvios-padrão) utilizadas em cada *RCT* estão detalhados na **Tabela III** (Apêndice VII).

Esta subsecção sintetiza, assim, a eficácia clínica aguda da (es)cetamina, realçando as variações com significado estatístico, as taxas de resposta e/ou remissão e as respetivas medidas de associação.

RESULTADOS

Tendo em conta a grande variabilidade metodológica entre os estudos, associada ao facto de o grupo ativo ter sido administrado como tratamento adjuvante (*add-on*) a um tratamento padrão (SOC) na maioria dos ensaios clínicos, os resultados foram agrupados consoante a via de administração.

3.3.1. VIA INTRAVENOSA (IV)

A administração intravenosa de cetamina resultou numa redução estatisticamente significativa da Ideação Suicida (IS) aguda na globalidade dos 5 RCTs analisados^{12, 14, 16-18}, embora com variações na janela temporal em que tal se manifestou.

Três dos cinco ensaios clínicos incluíram avaliações psicométricas numa **janela hiperaguda** (até às **4 horas** pós-administração)^{12, 14, 17}. De facto, o estudo de Grunebaum et al.¹⁴ demonstrou uma redução significativamente superior da IS no grupo ativo face ao grupo midazolam aos 230 minutos ($p = 0,001$). Em moldes semelhantes, também no estudo de Burger et al.¹² surgiu uma interação tempo-grupo com significado estatístico ($p < 0,05$) nas primeiras 4h, sendo que logo aos 40 minutos a taxa de resposta na IS e desesperança atingiu os 67% no grupo cetamina (vs. 0% no grupo placebo). No estudo de Abbar et al.¹⁷, a remissão da IS manifestou-se com a mesma precocidade, sendo detetável logo aos 40 minutos pós-administração. Todavia, a análise de subgrupos mostrou que esta eficácia apenas foi significativa nos doentes com Perturbação Bipolar (taxa de remissão de 84,6% vs. 28,0% no placebo; OR = 14,1; $p < 0,001$), não se verificando no subgrupo com MDD (42,3% vs. 35,7%; $p = 0,6$).

Relativamente à **janela aguda** (entre as **24** e as **72 horas** pós-administração), a manutenção da eficácia da cetamina na IS foi avaliada em quatro RCTs^{14, 16-18}. Às 24h, no estudo de Fan et al.¹⁸ ambas as escalas de auto e heteroavaliação da IS (BSI²² e MADRS-SI²³, respetivamente) revelaram uma superioridade estatística na redução da mesma, efeito que se manteve consistente até às 72h ($p < 0,05$). De modo semelhante, no marco das 24h, também o estudo de Grunebaum et al.¹⁴ relatou uma redução estatisticamente superior no grupo cetamina em comparação com o midazolam ($p < 0,001$). A análise categórica deste ensaio clínico evidenciou uma taxa de resposta da IS, isto é, uma redução $\geq 50\%$ na escala SSI²⁴, de 55% no grupo cetamina vs. 30% no grupo midazolam (OR = 2,85; NNT = 4,0; $p = 0,024$). Apesar de a taxa de remissão total (SSI = 0) não ter atingido significado estatístico isolado ($p = 0,088$), a análise do domínio "desejo e ideação suicida" dos doentes sem remissão total revelou uma melhoria significativamente superior no grupo cetamina ($p = 0,049$), enquanto a análise do domínio "planeamento do ato" não apresentou efeito diferencial intergrupar. Às 72h de seguimento, Abbar et al.¹⁷ corroborou a sua eficácia aguda, através de uma taxa de remissão completa da IS significativamente superior no grupo cetamina (63,0%) comparativamente com o grupo placebo (31,6%; OR = 3,7; $p < 0,001$).

Em contraste, o estudo de Murrough et al.¹⁶ apresentou uma discrepância estatística consoante o instrumento de medida e o intervalo de tempo: às 24h, a cetamina demonstrou uma eficácia superior na escala de heteroavaliação (MADRS-SI; $p = 0,05$), mas não na escala de autoavaliação (BSI²²; $p = 0,32$); inversamente, às 48h, a superioridade da cetamina emergiu na escala BSI ($p = 0,047$), perdendo significância na escala MADRS-SI ($p = 0,077$). Apesar destas flutuações na medição direta da IS, o grupo cetamina apresentou uma redução superior dos sintomas de irritabilidade ($p = 0,025$) e pânico ($p = 0,032$), às 24h.

Quanto ao impacto da cetamina na **sintomatologia depressiva global**, nenhum dos estudos de

RESULTADOS

Grunebaum et al.¹⁴ e de Murrough et al.¹⁶ demonstrou qualquer superioridade estatística da cetamina no alívio da depressão, durante toda a fase aguda. De salientar o facto de, no primeiro RCT, a análise de mediação efetuada revelar que apenas 33,6% da redução observada na IS se deveu à melhoria global do humor e fadiga (avaliada pela escala POMS²⁵). Ainda no âmbito deste ensaio, e em contraste com os resultados da fase cega, importa ressaltar que a **quebra protocolar do blinding** ao Dia 1, com o objetivo de administrar uma perfusão de resgate de cetamina em regime *open-label* a 35 doentes não-respondedores do grupo midazolam, resultou numa redução imediata e estatisticamente significativa tanto da ideação suicida ($p < 0,001$) como da depressão global ($p < 0,001$) neste subgrupo¹⁴.

Em contrapartida, o ensaio de Abbar et al.¹⁷ revelou uma redução significativamente superior dos sintomas depressivos ($p = 0,002$) e da dor psicológica ($p = 0,03$) comparativamente ao controlo, na avaliação às 72h. Também o estudo de Fan et al.¹⁸ reportou uma melhoria da depressão às 24h ($p < 0,05$), a qual perdeu significância estatística às 72h.

O ensaio de Burger et al.¹² não incluiu a depressão como desfecho agudo pós-intervenção.

3.3.2. VIA INTRANASAL (IN)

A via intranasal foi estudada em quatro RCTs: Canuso et al. (2018)¹³, ASPIRE I (Fu et al., 2020²⁰), ASPIRE II (Ionescu et al., 2021²¹) e Jones et al. (2024)¹⁵.

Nos **três ensaios patrocinados pela Janssen**^{13, 20, 21}, a escetamina não demonstrou superioridade estatística comparativamente ao placebo inativo na escala da suicidabilidade (CGI-SS-r²⁶) às 24h, com os valores de $p = 0,150$ no estudo de Canuso et al.¹³, $p = 0,107$ no ASPIRE I²⁰ e $p = 0,379$ no ASPIRE II²¹ (resultados detalhados na Tabela III, no Apêndice VI). Contudo, os resultados de eficácia na IS variaram consoante o *timing* da avaliação e o subgrupo analisado: no estudo piloto de Canuso et al., após 4h da sua administração, a escetamina provocou uma diminuição significativamente superior da IS na escala MADRS-SI face ao placebo ($p = 0,002$)¹³; além disso, uma análise post-hoc deste RCT revelou que 40% dos doentes sob escetamina alcançaram remissão completa da ideação suicida após 24h (vs. 6,5% no grupo controlo)¹³. Em complementaridade, no estudo ASPIRE I, uma análise de subgrupos demonstrou uma superioridade estatística da intervenção ativa exclusiva dos doentes com maior gravidade basal da depressão primária e com antecedentes múltiplos de tentativas de suicídio prévias²⁰.

Sobre os sintomas depressivos, todos estes 3 RCTs revelaram taxas de remissão, às 24h, no grupo da escetamina, significativamente mais elevadas do que no grupo placebo, respetivamente: 34,3% vs. 16,1% ($p = 0,015$) no Canuso et al.¹³; 19,0% vs. 9,0% ($p = 0,006$) no ASPIRE I²⁰ e uma diferença absoluta de 11,3 % a favor da esketamina no ASPIRE II ($p = 0,006$)²¹.

Numa abordagem metodológica diferente, focada no efeito da cetamina racémica durante 48h, o **estudo de Jones et al.**¹⁵ voltou a não revelar uma superioridade estatística do fármaco face ao placebo na ideação suicida ($p = 0,362$). Ainda assim, uma análise exploratória ao item da suicidabilidade da escala MADRS (MADRS-SI) mostrou uma diferença com significado estatístico a favor da cetamina IN (interação tempo-grupo: $p = 0,003$). Além disso, uma análise de subgrupos sugeriu uma tendência para uma maior redução da IS nos doentes com AUD como comorbidade, apesar de não atingir significância estatística. O ensaio demonstrou uma melhoria com significado estatístico da sintomatologia depressiva global (escala MADRS), às 48h, a favor do grupo da

RESULTADOS

cetamina (interação tempo-grupo: $p = 0,033$).

3.3.3. VIA ORAL (PO)

O único ensaio clínico que estudou a administração de cetamina por via oral (Seraj *et al.*, 2025)¹⁹ evidenciou um efeito temporal diferencial e estatisticamente significativo deste fármaco na **ideação suicida** 4 e 72 horas após a sua administração ($p < 0,001$ em ambos os momentos), comparativamente ao grupo midazolam. Isto correspondeu a uma redução relativa da pontuação na escala MSSI²⁷ de 58 e 59%, respetivamente (vs. 10 e 11% no grupo controlo)¹⁹.

Relativamente à **sintomatologia depressiva**, a cetamina, uma vez mais, mostrou uma superioridade estatística na janela aguda, com diferenças significativas entre os grupos 4 horas ($p < 0,001$) e 72 horas ($p = 0,005$) pós-administração¹⁹. A taxa de resposta clínica neste *outcome* aumentou de 12,5% (às 4h) para 27,5% (às 72h) no grupo cetamina, contrastando com as taxas de 2,5 e 0,0%, respetivamente, no grupo midazolam ($p = 0,0004$ às 72h)¹⁹. Nesta fase aguda, não se registaram casos de remissão total da depressão em nenhum dos grupos terapêuticos.

3.4. Eficácia Clínica a Longo prazo

Numa análise a longo prazo (após o marco das 72h), os ensaios clínicos de Fan *et al.*¹⁸ e Murrough *et al.*¹⁶ revelaram uma **perda da superioridade estatística da cetamina intravenosa** face ao controlo, na ideação suicida, no sétimo dia de seguimento ($p > 0,05$). No primeiro, essa perda de significância estatística verificou-se ainda na sintomatologia depressiva¹⁸. No estudo de Burger *et al.*¹², o mesmo aconteceu para a IS no momento da alta hospitalar, enquanto na desesperança essa perda ocorreu apenas na segunda semana de *follow-up*.

Nos três RCTs patrocinados pela Janssen (Canuso^{13, 20}, Fu²⁰ e Ionescu²¹ *et al.*), ao 25º dia, **não se verificou superioridade estatística da escetamina sobre o placebo na redução tanto da IS como dos sintomas depressivos**^{13, 20, 21}. No período de seguimento destes estudos (dias 81 a 90), a proporção de participantes com IS nula ou questionável manteve-se semelhante entre os dois grupos terapêuticos^{13, 20, 21} (resultados detalhados na tabela III do Apêndice VI). Importa notar que, no estudo de Canuso *et al.*¹³, as novas tentativas de suicídio relatadas ocorreram exclusivamente em doentes do grupo placebo.

Adicionalmente, no estudo de Abbar *et al.*¹⁷, as taxas de remissão da IS na sexta semana de *follow-up* da administração intravenosa de cetamina atingiram os 69,5% no grupo ativo e 56,3% no grupo placebo, **não se verificando uma diferença estatística significativa** entre ambos ($p = 0,7$). Por sua vez, a incidência de tentativas de suicídio durante todo o período de seguimento foi equiparável entre os dois braços terapêuticos (8,2% vs. 9,8% nos grupos cetamina e placebo, respetivamente).

Em contraste, no ensaio de Grunebaum *et al.*¹⁴, durante as 6 semanas de *follow-up* não controlado, deu-se uma manutenção das reduções alcançadas pela cetamina na IS e depressão global, face ao momento basal, registando-se resultados convergentes entre o grupo ativo original e o subgrupo de doentes submetido à perfusão de resgate.

Ademais, no estudo de Seraj *et al.*¹⁹, sobre a via oral, no sétimo dia, o grupo ativo manteve a sua superioridade estatística em relação ao controlo, com uma redução relativa da IS de 43% ($p < 0,001$), além da redução diferencial na sintomatologia depressiva ($p = 0,04$).

Por fim, sobre o estudo de Jones *et al.*¹⁵, não existem dados de eficácia a longo prazo, uma vez que o protocolo teve uma duração restrita de 48 horas.

RESULTADOS

3.5. Segurança e Tolerabilidade

A incidência, cinética de resolução e impacto clínico dos eventos adversos, estratificados para os 10 ensaios clínicos incluídos, encontram-se sumarizados na **Tabela IV** (Apêndice VIII).

3.5.1. Incidência de Efeitos Adversos

Independentemente da via de administração (intravenosa, intranasal ou oral), os efeitos adversos somáticos mais frequentemente reportados nos grupos sob (es)cetamina incluíram: cefaleias, tonturas, náuseas, disgeusia e sedação; a sua incidência absoluta variou conforme o ensaio clínico e a formulação, destacando-se na via oral uma incidência significativamente superior de perturbações do foro gastrointestinal no grupo cetamina face ao controlo¹⁹. Relativamente à via intravenosa, o estudo de Burger *et al.* (2016)¹² registou uma incidência nula de efeitos adversos, enquanto o estudo de Fan *et al.* (2017)¹⁸ não detalhou a emergência clínica dos mesmos.

3.5.2. Efeitos Dissociativos, Hemodinâmicos e Resolução global

A administração da (es)cetamina esteve associada ao aparecimento de efeitos dissociativos (medidos através da escala CADSS na maioria dos estudos^{13-16, 20, 21}), e a elevações da pressão arterial. Na via intranasal, estes efeitos surgiram num pico hiperagudo após 40 minutos da administração da intervenção ativa^{13, 20, 21}. Num dos estudos da via intravenosa¹⁴, estes EAs ocorreram imediatamente após a perfusão da cetamina. A normalização dos parâmetros hemodinâmicos e a reversão da dissociação, na maioria dos ensaios, sucedeu-se entre 1,5 e 4 horas após a administração intravenosa¹⁶/intranasal^{13, 21} e até 24 horas após a administração oral¹⁹. Ao contrário de muitos ensaios^{14, 19-21}, no estudo de Jones *et al.* (2024)¹⁵, os sintomas dissociativos foram residuais, sem diferença estatisticamente significativa entre os braços terapêuticos.

3.5.3. Impacto no Protocolo (Ajustes e Interrupções)

A existência de efeitos adversos apenas teve repercussões no protocolo dos três RCTs da via intranasal de escetamina^{13, 20, 21}, exigindo um ajuste da dose (redução dos 84 mg iniciais para 56 mg), numa minoria de doentes. Por sua vez, a interrupção prematura do tratamento secundária a uma intolerância ao fármaco foi esporádica na administração intranasal (como constatado na tabela IV do Apêndice VIII), não se verificando de todo nos restantes ensaios.

3.5.4. Eventos Adversos Graves (EAGs)

Durante a fase aguda dos 10 ensaios clínicos, não se registou qualquer Evento Adverso Grave (EAG) agudo ou óbito diretamente atribuíveis à (es)cetamina¹²⁻²¹. A ocorrência de EAGs durante o período de seguimento tardio, particularmente de ideação suicida ou tentativas de suicídio, foi formalmente considerada pelos investigadores como não relacionada com o fármaco em estudo, refletindo antes a evolução expectável das amostras^{13, 14, 16, 17, 20}.

DISCUSSÃO

4.1. Eficácia Aguda e o Paradoxo das Vias de Administração

A análise enquadrada dos dez *RCTs* incluídos nesta revisão sistemática estabelece uma premissa fundamental: a (es)cetamina apresenta uma eficácia aguda, clinicamente relevante, tanto na ideação suicida como na sintomatologia depressiva. Todavia, a magnitude e a solidez deste benefício parecem variar consoante a via de administração. Importa reforçar que a comparação direta entre as formulações utilizadas deve ser interpretada de forma diligente e narrativa, dada a considerável heterogeneidade metodológica entre os ensaios clínicos e a ausência de uma agregação estatística através de uma meta-análise.

Os resultados apresentados previamente sugerem que a **Via Intravenosa (IV)** constitui o método de administração com resultados terapêuticos mais consistentes. De facto, nos cinco ensaios clínicos incluídos^{12, 14, 16-18}, a cetamina racémica induziu uma redução significativa da ideação suicida logo nas primeiras horas, um desfecho transversal não só em amostras de Perturbação Depressiva Major refratária^{14, 16}, mas também em episódios depressivos no contexto de Perturbação Bipolar^{16, 17}.

A avaliação do impacto do *Standard Of Care (SOC)* fornece o contexto ideal para atestar a robustez desta via de administração. Uma vez que o *SOC* é implementado da mesma forma em ambos os grupos (ativo e placebo), um tratamento de base muito eficaz pode gerar um efeito teto, reduzindo a margem para a intervenção ativa demonstrar superioridade. O estudo de Burger *et al.*¹² ilustra o impacto deste efeito mascarador, já que a superioridade da cetamina nas primeiras 4 horas de urgência (sem intervenção de base) foi anulada no momento da alta, após a introdução de um *Standard of Care (SOC)*, na enfermaria, para todos os doentes. Inversamente, o estudo de Abbar *et al.*¹⁷ apoia a potência da via intravenosa por ter sido capaz de contrariar este obstáculo. De facto, neste ensaio, a cetamina IV alcançou taxas de remissão total do risco suicida na ordem dos 63% às 72 horas, apesar do regime em internamento e de um *SOC* de elevada contenção psicofarmacológica (o qual, por si só, garantiu a remissão de 31,6% dos doentes no grupo de controlo)¹².

A **Via Intranasal (IN)** revelou um perfil de eficácia aguda estatisticamente mais limitado no que diz respeito à redução do risco suicida. No ensaio de fase II de Canuso *et al.* (2018) e nos ensaios pivotais da indústria (ASPIRE I e II), a escetamina IN mostrou-se eficaz na rápida melhoria do humor depressivo, mas não alcançou superioridade estatística (na escala CGI-SS-r²⁶) face ao placebo na avaliação da ideação suicida 24 horas após a sua administração^{13, 20, 21}.

O estudo independente de Jones *et al.* (2024)¹⁵ fornece uma perspetiva complementar sobre este fenómeno: ao demonstrar que a cetamina IN também não apresentou diferenças estatisticamente significativas em comparação com o placebo numa amostra sem uso concomitante de psicofármacos (*medication-free*), este estudo sugere que **a menor eficácia aguda observada na administração IN** pode não ser apenas devido ao efeito mascarador de um *SOC* intensivo. Realmente, esta sobreposição de fenómenos aponta para o papel das potenciais limitações farmacocinéticas inerentes à via intranasal, nomeadamente, a sua absorção errática, a qual pode dificultar o atingimento de uma concentração plasmática de (es)cetamina suficiente e consistente, condicionando desde logo o limiar de eficácia aguda¹⁵.

Numa abordagem metodológica diferente, o ensaio de Seraj *et al.* (2025) introduziu uma alternativa não-invasiva, ao validar a eficácia da cetamina racémica pela **Via Oral (PO)**¹⁹. De facto, o estudo demonstrou uma redução significativa da ideação suicida logo às 4 e 72 horas após a ingestão¹⁹.

DISCUSSÃO

Contrariamente ao efeito teto associado ao internamento protocolar nos estudos da Janssen (ver secção 4.3.), neste protocolo, que permitiu a inclusão de doentes em ambulatório (27,5%), o SOC envolveu o início de um único antidepressivo oral convencional, na sua maioria, um Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina (ISRS)¹⁹. Uma vez que o efeito clínico destes fármacos exige semanas para se estabelecer, o SOC mais restrito deste estudo permitiu isolar de forma mais pura o limiar de eficácia real da cetamina.

A avaliação paralela das diferentes formulações da (es)cetamina evidencia um importante paradoxo farmacoeconómico. Atualmente, a escetamina IN é a única com aprovação regulamentar específica, nomeadamente pela *Food and Drugs Administration (FDA)*⁷ e pela *European Medicines Agency (EMA)*⁶, para a redução rápida dos sintomas depressivos em adultos com Perturbação Depressiva Major (MDD) que configurem uma urgência psiquiátrica (com ideação ou comportamento suicida agudo)^{6, 7}. Assim, a aprovação foca-se no tratamento da depressão subjacente, uma vez que a escetamina falhou em demonstrar superioridade estatística face ao placebo no desfecho da suicidabilidade nos estudos de fase III (ASPIRE I e II)^{20, 21}. No entanto, mesmo com esta indicação, o seu uso requer um protocolo clínico intensivo, dispendioso e demorado (administrações bissemanais sob supervisão médica), tendo apresentado desafios estatísticos no seu desfecho primário dos estudos de fase III^{20, 21}. Em contrapartida, as formulações intravenosas e oral da cetamina, cuja utilização se mantém em registo *off-label* dada a ausência de patentes e desinteresse comercial, apresentam custos reduzidos e sugerem taxas de resposta clínica aguda relevantes, após uma toma única^{14, 19}. Esta incongruência sublinha a urgência de um financiamento não-comercial para o desenvolvimento de meta-análises e ensaios comparativos diretos (*head-to-head*) que validem, de forma definitiva, estas vias alternativas de baixo custo.

4.2. A Autonomia da Ideação Suicida: Dor Mental vs. Depressão

A análise do desfecho secundário desta revisão sistemática, especificamente, do **efeito da (es)cetamina na sintomatologia depressiva**, levanta uma questão conceptual fundamental: a classificação tradicional da ideação suicida (IS) como um mero sintoma derivado da depressão²⁸. Contrariamente a este dogma clínico, os resultados da presente revisão apontam para uma **dissociação de efeitos**, sugerindo que a IS deve ser considerada e tratada como um fenómeno clínico com mecanismos etiológicos parcialmente independentes.

O ensaio de **Grunebaum et al.**¹⁴ surge como o principal argumento de suporte desta premissa, uma vez que, neste estudo, a melhoria global do humor apenas explicou cerca de um terço (33,6%) do efeito anti-suicida alcançado pela cetamina. De forma complementar, também **Murrough et al.**¹⁶ evidenciou esta autonomia sintomática ao demonstrar que a rápida eficácia da cetamina na redução da IS não se correlacionava diretamente com a redução dos sintomas depressivos, parecendo antes decorrer da supressão aguda de domínios impulsionadores da passagem ao ato, nomeadamente, o pânico e a irritabilidade¹⁶.

Esta desvinculação de efeitos encontra a sua maior base de suporte no conceito de **dor psicológica** (*psychache*), postulado por **Shneidman**²⁹, que foi identificado como o principal catalisador do comportamento suicidário. As descobertas de **Abbar et al.**¹⁷ validam esta perspetiva, ao documentarem um alívio direto e significativo da dor psicológica dos doentes sob a intervenção

DISCUSSÃO

ativa¹⁷. A literatura neurofarmacológica recente explica este fenómeno clínico através da interação entre a cetamina e o sistema opióide e a modulação das vias de processamento da dor⁴. Esta sobreposição de efeitos sugere que a cetamina atua como um "analgésico mental", em que o alívio agudo do sofrimento psicológico desativa o impulso suicida, de forma semelhante ao bloqueio da dor física⁴.

Do ponto de vista farmacodinâmico, a superioridade observada na eficácia anti-suicida aguda com a utilização da mistura racémica da cetamina (em sete dos dez ensaios clínicos desta revisão)^{12, 14-19} face aos desafios da escetamina isolada (programa da Janssen), poderá refletir as cascatas de neuroplasticidade inerentes a estas formulações. A teoria postula que o metabolismo do enantiómero (R)-cetamina (apenas presente na formulação racémica) no seu derivado (2R, 6R)-HNK exerce um efeito neuromodulador mediado pela via do recetor AMPA, atuando independentemente da inibição clássica dos recetores NMDA¹. A forte estimulação destas cascatas (via mTOR e libertação de BDNF) parece atuar como um interruptor ultrarrápido da conectividade sináptica do córtex pré-frontal^{1, 2}, bloqueando a ideação suicida muitos antes de se alcançar a recuperação completa e demorada do humor deprimido subjacente.

4.3. Heterogeneidade e Efeito Teto: População, SOC e Controlo ativo

A análise da eficácia da (es)cetamina no contexto de crises psiquiátricas consiste na avaliação de um método de resgate num sistema dinâmico, já inundado de variáveis de contenção clínica. Esta realidade introduz fatores de confundimento metodológicos inevitáveis e inerentes à psiquiatria de urgência, que condicionam a interpretação e a comparabilidade dos estudos incluídos nesta revisão.

O caráter de emergência em que surge a ideação suicida impõe um **paradoxo ético fundamental**: a impossibilidade de efetuar um período de privação terapêutica (*washout*) pré-aleatorização. Consequentemente, os ensaios clínicos decorrem num contexto em que doentes medicados^{13-17, 20, 21} recebem a intervenção ativa como adjuvante a um *Standard of Care (SOC)*. No programa clínico da Janssen, postulou-se que a intensidade deste SOC (internamento protocolar aliado ao início ou otimização do tratamento farmacológico oral), secundária a uma gravidade basal das amostras superior, resultou num forte **efeito teto**, o que teria limitado a margem estatística para a escetamina IN demonstrar a sua superioridade^{20, 21}. Todavia, o estudo de Abbar *et al.* desafia esta justificação metodológica: ambos os estudos (os da via IN da Janssen e o da via IV de Abbar *et al.*) decorreram em ambientes hospitalares caracterizados por um SOC intenso: internamento hospitalar e tratamento psicofarmacológico convencional concomitante. A grande diferença observada reside no facto de a formulação racémica IV de Abbar *et al.* ter demonstrado uma potência intrínseca e biodisponibilidade suficientes para ultrapassar esse efeito mascarador e atingir eficácia inequívoca¹⁷. Em contrapartida, a formulação intranasal parece ter atingido os seus próprios limites farmacocinéticos, revelando maior dificuldade em superar a estabilização basal induzida pelo SOC.

Com o objetivo de mitigar os vieses de resposta ao tratamento, vários ensaios clínicos optaram pela utilização do midazolam como grupo de controlo ativo^{14, 16, 18, 19}. De facto, esta decisão metodológica é amplamente elogiada, uma vez que melhora a ocultação (*blinding*) do ensaio clínico, mimetizando os efeitos físicos imediatos da (es)cetamina, sem ação antidepressiva primária. No entanto, isto introduz um importante desafio interpretativo na janela hiperaguda: a

DISCUSSÃO

sedação e o relaxamento agudos induzidos pelo midazolam provocam um pico de alívio sintomático imediato e transitório no grupo de controlo, o que se traduz numa melhoria clínica, particularmente, nas escalas de autoavaliação. Esta redução das pontuações poderá ser explicada por duas vias: por um lado, pelo efeito placebo, exponenciado pela rápida sedação, fazendo o doente acreditar que está a receber o tratamento ativo; por outro lado, por um eventual efeito anti-suicidário intrínseco ao próprio midazolam. Ao atenuar substancialmente o sofrimento agudo inicial, este grupo de controlo acaba por estreitar as diferenças inter-grupos. Assim, nestes estudos, a eficácia da (es)cetamina está a ser comparada com a eficácia de uma intervenção que confere um efeito ansiolítico agudo e, possivelmente, anti-suicidário. Esta sobreposição de efeitos exige da (es)cetamina um limiar de eficácia substancialmente superior para conseguir demonstrar uma divergência inter-grupos com relevância estatística nesta fase inicial¹⁶.

Em contrapartida, o recurso a um placebo inativo (como o soro fisiológico), pelos restantes ensaios clínicos^{12, 13, 15, 17, 20, 21}, apresenta desafios metodológicos opostos, estando associado a um risco muito elevado de quebra da ocultação. Dada a rapidez dos efeitos psicoativos e fisiológicos expectáveis da administração da (es)cetamina, a ocorrência de sintomas dissociativos e alterações perceptivas no grupo ativo permite que tanto os doentes como os clínicos que integram os estudos adivinhem, facilmente, a alocação terapêutica (fenómeno de *unblinding* funcional). A literatura recente sublinha o inegável viés de expectativa (*expectancy bias*) secundário a esta vulnerabilidade metodológica do desenho dos estudos sob duplo-cego, o qual tem o potencial de inflacionar, subjetivamente, a perceção de eficácia e a magnitude do efeito terapêutico reportado, a favor do fármaco em estudo³⁰.

4.4. O Perfil Hiperagudo, a Tolerabilidade e o "Mito da Dissociação"

A principal **vantagem clínica** da (es)cetamina na psiquiatria reside na **previsibilidade temporal** da sua **cinética fugaz**^{6, 7, 31}. A evidência mostra que os efeitos adversos induzidos pelo fármaco (especialmente hemodinâmicos e dissociativos) atingem um pico previsível nas primeiras horas pós-administração, seguido por uma eliminação (*washout*) ultrarrápida^{13, 14, 20, 32}. Este perfil farmacocinético confere à (es)cetamina um elevado grau de segurança, uma vez que a recuperação do doente é rápida e sem sequelas graves associadas⁵⁻⁷, o que é apoiado pela ausência de mortalidade e Eventos Adversos Graves (EAG) agudos diretamente imputáveis à intervenção ativa na globalidade dos ensaios clínicos analisados nesta revisão¹²⁻²¹.

No entanto, a gestão clínica do tratamento agudo com (es)cetamina é diretamente influenciada pela **via de administração** utilizada. A formulação **intranasal** apresenta uma inflexibilidade mecânica, já que o dispositivo, sendo de utilização única, não permite a interrupção da administração, o que justificou a necessidade protocolar de redução da dose por intolerância, nos programas clínicos da indústria^{6, 13, 20, 21}.

Em contrapartida, a via **intravenosa** permite a interrupção imediata da perfusão em caso de intolerância evidente. Adicionalmente, consegue garantir a máxima biodisponibilidade e uma cinética plasmática altamente previsível, assegurando um controlo exato do clínico sobre a titulação do fármaco^{1, 32}.

Em relação à via **oral**, a grande incidência de efeitos secundários gastrointestinais (GI), nomeadamente de náuseas e vómitos, relatada no estudo de Seraj *et al.* foi um acontecimento inesperado para os próprios investigadores¹⁹. Neste ensaio, os doentes ingeriram uma solução

DISCUSSÃO

líquida (preparada a partir da diluição de ampolas de cetamina injetável em 50 mL de água¹⁹) de forma rápida, num intervalo de três a cinco minutos. Os autores justificam que esta elevada incidência de sintomas GI poderá ter sido, essencialmente, impulsionada por esta rápida taxa de administração¹⁹. Assim, do ponto de vista de futura aplicabilidade clínica, os investigadores propõem que o prolongamento do tempo de ingestão para cerca de 10 a 15 minutos poderá atenuar drasticamente o desconforto gástrico do doente (tal como verificado num ensaio anterior com um protocolo de ingestão mais lento¹⁹), sem comprometer a eficácia do fármaco¹⁹.

A avaliação global do perfil de segurança da (es)cetamina é, por vezes, dificultada pela opacidade do relato (*reporting bias*) na literatura. Por um lado, no estudo de Burger *et al.* o recurso a uma dose menor de cetamina IV (0,2 mg/kg) permite uma tolerabilidade maior, sem efeitos adversos reportados¹². Por outro lado, no estudo de Fan *et al.*, a omissão de medições somáticas e hemodinâmicas no decorrer do estudo limitou, estruturalmente, a avaliação do impacto da cetamina na amostra de doentes oncológicos¹⁸.

Apesar destas discrepâncias, a evidência atual tem vindo a refutar a noção tradicional da cetamina como uma substância com elevado potencial de abuso ou inerentemente perigosa, abrindo caminho para a desconstrução do seu maior estigma clínico: a obrigatoriedade do estado dissociativo ("mito da dissociação"). Historicamente, o dogma clínico partia do princípio de que a indução de um estado dissociativo seria um mecanismo de ação psicológico indispensável para o tratamento da depressão e da ideação suicida. Todavia, tanto a literatura recente^{33, 34} como o estudo de Jones *et al.*¹⁵ fornecem uma prova de conceito ao desmistificar esta premissa. De facto, neste ensaio, a cetamina IN foi capaz de diminuir, significativamente, os sintomas depressivos, sem efeitos dissociativos além de residuais e estatisticamente idênticos aos do grupo placebo¹⁵. Isto demonstra, claramente, que a disrupção percetiva (captada por escalas como a CADSS), constitui apenas um efeito adverso transitório, e não um mediador imprescindível para o sucesso terapêutico^{33, 34}.

No entanto, os fenómenos dissociativos não são sinónimo de efeitos psicadélicos (como a dissolução do ego, o *insight* psicológico ou experiências místicas). Como salienta a literatura³⁴, a ferramenta CADSS não está desenhada para captar a dimensão de uma verdadeira experiência psicadélica. Assim, embora a evidência atual desvincule a eficácia clínica da disrupção dissociativa, o potencial papel terapêutico dos efeitos psicadélicos induzidos pela (es)cetamina permanece por avaliar nestes ensaios clínicos, dada a ausência da aplicação de instrumentos de medida adequados (como a *Altered States of Consciousness Rating Scale*)³⁴.

4.5. A Ponte Terapêutica e a Estratificação do Cuidado

Uma análise transversal da literatura demonstra que a superioridade estatística inicial da (es)cetamina face ao placebo (ativo ou inativo) tende a dissipar-se nas avaliações de seguimento posteriores, observando-se, frequentemente, uma convergência de resultados intergrupais entre o sétimo e o vigésimo quinto dias^{12, 13, 16, 18, 20, 21}. Adicionalmente, a curta duração do efeito terapêutico inerente à administração aguda deste fármaco não deve ser interpretada como uma falha intrínseca da molécula, mas antes como uma expressão do seu limite farmacodinâmico de transitoriedade no contexto de urgência^{1, 5}. Na realidade, a dissipação da superioridade do fármaco e subsequente manutenção da estabilidade a longo prazo, observada nos ensaios com um período de *follow-up* alargado^{13, 17, 20, 21}, refletem, exatamente, o tempo de latência esperado (geralmente,

DISCUSSÃO

entre quatro e seis semanas) e necessário para que a terapêutica farmacológica convencional instituída como *Standard of Care* (SOC), atinja a sua eficácia clínica^{1, 35}.

Isto confirma o papel da (es)cetamina no tratamento de crises psiquiátricas estritamente como uma terapêutica de ponte, isto é, como um "extintor" que apaga o incêndio e neutraliza o perigo de vida iminente nas primeiras horas críticas. Assim, a (es)cetamina atua como um "quebra-ciclos" vital, que permite ganhar o tempo clinicamente necessário para que a terapêutica farmacológica convencional possa produzir o seu efeito. Seguindo esta analogia, enquanto a (es)cetamina suprime a crise hiperaguda, a reconstrução estrutural da "casa" - assente nas terapêuticas de manutenção e prevenção de recaídas - cabe, indubitavelmente, ao SOC (farmacológico e não farmacológico)^{1, 35}.

Esta nova conceção conduz a uma reflexão final necessária sobre a aplicabilidade clínica da (es)cetamina. De facto, o atual padrão de tratamento psiquiátrico deverá evoluir no sentido de uma estratificação rigorosa do cuidado perante a ideação suicida aguda. Os ensaios clínicos analisados nesta revisão mostraram a eficácia da via intravenosa numa amostra abrangente de doentes em crise suicida, e não exclusivamente em quadros de extrema gravidade. Contudo, a literatura teórica^{1, 5} sugere que, dada a sua máxima biodisponibilidade e robustez, esta via poderá assumir-se, no futuro, como a intervenção de eleição de resgate hiperagudo de doentes altamente refratários^{1, 5}. Em contraste, a utilização de formulações não-invasivas, nomeadamente **intranasais**^{13, 15, 20, 21} e **orais** (esta última com recente suporte¹⁹), revela-se altamente vantajosa pela sua maior comodidade mecânica e aceitabilidade por parte do doente.

Importa, também, desmistificar a ideia de que a invasividade da via de administração dita o regime de internamento/ambatório. Na prática, quer a perfusão intravenosa, quer a administração intranasal exigem protocolos de segurança e de recursos humanos estritamente sobreponíveis: ambas têm de ser realizadas em ambiente clínico monitorizado (como o Hospital de Dia), exigindo um período de supervisão de cerca de duas horas para vigilância hemodinâmica e dissociativa, com posterior alta para o domicílio. Assim, independentemente da via escolhida, existe o grande potencial de evitar internamentos psiquiátricos prolongados, promovendo uma abordagem muito menos estigmatizante^{26, 34}.

4.6. Limitações da Revisão e da Literatura atual

A análise global desta revisão sistemática depara-se com limitações metodológicas estruturais e uma heterogeneidade considerável na apresentação dos dados.

Em primeiro lugar, importa reconhecer as limitações inerentes à atual revisão sistemática. A pesquisa bibliográfica restringiu-se a uma única base de dados (*PubMed*), o que poderá ter resultado na exclusão de ensaios clínicos relevantes de outras plataformas científicas. Além disso, a reduzida dimensão da amostra final (apenas 10 ensaios clínicos) e a marcada heterogeneidade metodológica entre os estudos, nomeadamente nas diferentes vias de administração (IV, IN, PO), na multiplicidade de escalas psicométricas utilizadas e nas diferenças estruturais dos protocolos de *Standard of Care*, inviabilizaram a agregação estatística dos dados. Consequentemente, a elaboração de uma meta-análise quantitativa mostrou-se inadequada, limitando os resultados a uma síntese narrativa, o que restringe a capacidade de extrapolar comparações diretas de superioridade matemática entre as diferentes formulações.

A estas limitações da revisão atual, acresce a opacidade de determinados ensaios clínicos, como os de Burger *et al.*¹² e Fan *et al.*¹⁸, nos quais não foram publicados dados contínuos absolutos nem

DISCUSSÃO

foram explicitados, com precisão, os desfechos clínicos^{12, 18}. Esta lacuna impede a futura agregação integral destes dados em meta-análises quantitativas sobre a variação sintomatológica, limitando a avaliação comparativa da magnitude do efeito da cetamina nestas subpopulações específicas.

A esta limitação acresce a frequente divergência entre a avaliação clínica objetiva e a autoperceção do doente, o que conduz ao "paradoxo das escalas". Este padrão é claramente ilustrado nos estudos de Murrough *et al.* e Canuso *et al.*, nos quais a intervenção ativa mostrou uma redução muito significativa da ideação suicida nas primeiras horas nas escalas de heteroavaliação (MADRS-SI²³ e CGI-SS-r, respetivamente), mas falhou em demonstrar superioridade estatística, nesse exato momento, nos questionários de autoavaliação (BSI²² e BSSI)^{13, 16}. Como os próprios investigadores justificam, os questionários clássicos de autoavaliação não foram concebidos para detetar variações sintomatológicas hiperagudas^{13, 15}. Contudo, para além desta limitação estrutural das escalas, é clinicamente plausível colocar a hipótese de que, na fase hiperaguda da crise psiquiátrica, o colapso cognitivo e a consequente perda de discernimento impedem o doente de reconhecer e quantificar flutuações no seu próprio sofrimento. Por conseguinte, a medição fiável do risco suicida, nestes momentos críticos, encontra-se altamente dependente da objetividade médica.

Além disso, a análise das escalas de autoavaliação na fase aguda é também desafiada pelo uso de placebos ativos. No estudo de Murrough *et al.*, a ausência de superioridade da cetamina na escala de autoavaliação (BSI) às 24 horas pode ser, em parte, atribuída ao benefício estabilizador do midazolam no grupo de controlo. Embora a evidência farmacológica demonstre que a semivida de eliminação desta benzodiazepina (e do seu metabolito ativo) oscila entre uma e três horas, a dose administrada neste contexto proporciona um alívio real e profundo do pânico e da agitação inicial³⁶. Assim, a experiência intensa deste efeito ansiolítico nas primeiras horas pode ter sustentado a percepção subjetiva de melhoria do doente quando este respondeu ao questionário no dia seguinte. Apenas no marco das 48 horas, após o desvanecimento completo deste alívio agudo conferido pelo grupo de controlo, a cetamina alcançou, finalmente, significância estatística na escala de autoavaliação¹⁶.

Por fim, a própria arquitetura dos instrumentos psicométricos influencia a avaliação da eficácia clínica. Nos programas clínicos da indústria, utilizou-se a ferramenta SIBAT (detalhada no Anexo II), a qual é baseada numa escala de impressão global (CGI-SS-r) e classifica os doentes em apenas sete categorias ordinais de risco (de 0 a 6)^{20, 21, 26}. Embora os investigadores tenham recorrido a modelos estatísticos não-paramétricos avançados (nomeadamente a análise de covariância [ANCOVA] sobre os ranks de mudança) para tentar mitigar este efeito^{20, 21}, a arquitetura inerentemente ordinal desta escala apresenta um reduzido poder de resolução psicométrica (baixa granularidade). Assim, e independentemente da robustez do modelo matemático aplicado, esta limitação estrutural (o facto de o risco estar confinado a apenas sete escalões de resposta), torna este instrumento menos sensível na captação de flutuações sintomatológicas precoces. Na prática, para documentar a descida de um "Nível 6" (risco extremo) para um "Nível 4" (risco acentuado), na avaliação da evolução clínica de um doente, é necessário um limiar de deteção clínica muito mais elevado do que para comprovar uma redução de dezenas de pontos numa escala contínua detalhada, como a SSI²⁴ clássica.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática permite concluir que a (es)cetamina é uma intervenção psicofarmacológica rápida, segura e eficaz na supressão da ideação suicida e da depressão global. A evidência demonstra que o seu efeito hiperagudo atua apenas como uma terapêutica de ponte, capaz de mitigar o risco de vida iminente e proporcionar um período de latência fundamental para que a terapêutica farmacológica convencional (*Standard of Care*) exerça o seu efeito a longo prazo^{1, 35}. Para mais, a redução da ideação suicida parece dever-se à supressão direta da dor psicológica (*psychache*)^{4, 17, 29}, um mecanismo independente da melhoria da sintomatologia depressiva^{14, 16} e que não precisa de induzir efeitos dissociativos para ser bem-sucedida^{15, 34}. É precisamente esta primazia do alívio do sofrimento agudo que levanta a hipótese de um eventual benefício estabilizador do midazolam, ajudando a explicar os resultados surpreendentes observados com esta benzodiazepina nos ensaios clínicos com controlo ativo^{14, 16, 18, 19}.

A necessidade de estratificação dos cuidados psiquiátricos, no contexto de urgência, surge como uma prioridade atual. Embora a via intravenosa garanta a máxima biodisponibilidade e as formulações não-invasivas (intranasal e oral) ofereçam uma maior comodidade^{13, 15, 19-21}, os requisitos logísticos e de monitorização clínica destas três vias são globalmente sobreponíveis. Independentemente da formulação escolhida, a sua administração exige sempre supervisão em ambiente hospitalar^{6, 7}. Assim, o grande potencial de todas estas formulações reside na rápida estabilização das crises de ideação suicida, tendo o potencial de prevenir internamentos prolongados^{2, 32}.

Assim, e para a integração definitiva da (es)cetamina nos algoritmos de decisão clínica, é imperativo o financiamento de ensaios clínicos aleatorizados comparativos (*head-to-head*) entre as diferentes vias de administração, bem como a padronização das escalas psicométricas, a fim de reduzir as divergências na avaliação clínica na fase hiperaguda.

APÊNDICE I

Estratégia de Pesquisa Completa

A pesquisa sistemática da literatura foi efetuada na base de dados PubMed, no dia 23 de janeiro de 2026. A estratégia de pesquisa exata e os operadores booleanos utilizados foram os seguintes:

Base de Dados: PubMed / MEDLINE **Data da Pesquisa:** 23/01/2026 **Fórmula de Pesquisa:**

("Ketamine"[Mesh] OR ketamine OR "Esketamine" OR "S-ketamine") AND ("Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR depression OR "Treatment-Resistant Depression" OR TRD) AND ("Suicidal Ideation"[Mesh] OR suicid OR "suicidal thoughts" OR "suicide attempt") AND ("Acute Disease"[Mesh] OR acute OR "acute treatment" OR "short-term treatment" OR "rapid-acting antidepressant" OR "rapid reduction") AND ("Adult"[Mesh] OR adults OR "young adult" OR "middle aged").

APÊNDICE II

Tabela V. Estudos Excluídos após Leitura Integral e Respetiva Justificação Metodológica.

Estudo (Autor, Ano)	Título do RCT excluído	Motivo(s) para Exclusão	Justificação Detalhada
Spurny-Dworak B, et al. (2025)³⁷	<i>Acute effects of intranasal esketamine application on thalamic structures in healthy individuals.</i>	População inadequada	Avaliação das alterações morfológicas cerebrais agudas decorrentes da administração de escetamina em voluntários saudáveis, sem abordar a eficácia clínica deste tratamento na redução dos pensamentos suicidas em doentes com patologia depressiva.
Quintanilla B, et al. (2025)³⁸	<i>Assessment of complement cascade components in patients with major depressive disorder.</i>	Outcome clínico irrelevante	Avaliação centrada na análise de biomarcadores imunológicos (cascata do complemento), sem a apresentação de dados clínicos quantificáveis através de escalas de ideação suicida validadas.
Barzkar M, et al. (2025)³⁹	<i>Is ketamine efficacious for rapid treatment of acute suicidal ideation in an emergency setting? Lessons learned from a pilot randomized controlled trial.</i>	Heterogeneidade crítica da amostra	Desequilíbrio acentuado no que diz respeito às comorbilidades (<i>BPD</i> : 72 % no grupo de controlo vs 33 % no grupo de intervenção), o que constitui um viés significativo que impede a avaliação isolada da eficácia na patologia depressiva de base.
Sajid S, et al. (2024)³³	<i>Acute Dissociation and Ketamine's Antidepressant and Anti-Suicidal Ideation Effects in a Midazolam-Controlled Trial.</i>	Sobreposição da amostra ^a	Análise secundária com foco nos sintomas dissociativos, utilizando exatamente a mesma amostra de participantes que a do RCT original de Grunebaum et al. (2018) .
Fu DJ, et al. (2023)⁴⁰	<i>Esketamine versus placebo on time to remission in major depressive disorder with acute suicidality.</i>	Sobreposição da amostra ^a	Análise <i>post hoc</i> focada no tempo de remissão, utilizando os dados primários dos ensaios clínicos ASPIRE I e ASPIRE II .
Turkoz I, et al. (2023)⁴¹	<i>Treatment response to esketamine nasal spray in patients... a pooled post hoc analysis of ASPIRE.</i>	Sobreposição da amostra ^a	Análise agregada (<i>pooled analysis</i>) que reúne os participantes dos RCTs ASPIRE I e II , cuja inclusão implicaria uma duplicação da contagem desses doentes.
Canuso CM, et al. (2021)⁴²	<i>Esketamine Nasal Spray for the Rapid Reduction of Depressive Symptoms in</i>	Sobreposição da amostra ^a	Publicação secundária que resume os resultados relativos à eficácia e segurança do programa clínico de fase 3, os quais já estão

APÊNDICE II

	<i>Major Depressive Disorder With Acute Suicidal Ideation or Behavior.</i>		apresentados na íntegra nas publicações originais de Fu et al. (2020) e Ionescu et al. (2021) .
Price RB, et al. (2014) ⁴³	<i>Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in TRD.</i>	Sobreposição de amostra ^a	Estudo centrado na cognição suicida que utiliza a mesma coorte de participantes do RCT primário de Murrough et al. (2015) .
Liebe T, et al. (2018) ⁴⁴	<i>Ketamine influences the locus coeruleus norepinephrine network, with a dependency on norepinephrine transporter genotype: a placebo controlled fMRI study.</i>	População inadequada e outcome irrelevante	Natureza do estudo puramente mecanística conduzido em voluntários saudáveis, que avalia a conectividade funcional cerebral através de fMRI sem aplicação de escalas de suicidabilidade padronizadas.

Notas: ^a A exclusão destes estudos foi obrigatória, de acordo com as diretrizes PRISMA, para garantir a independência estatística dos dados; a sua inclusão teria resultado numa duplicação indevida da contagem dos doentes na síntese qualitativa global, uma vez que as coortes primárias na presente revisão já foram consideradas nos RCTs originais. **Abreviaturas:** BPD: Perturbação de Personalidade Borderline (Borderline Personality Disorder); fMRI: Ressonância Magnética Funcional (Functional Magnetic Resonance Imaging); RCT: Ensaio Clínico Aleatorizado (Randomized Clinical Trial).

APÊNDICE III

Avaliação da Qualidade Metodológica (Risco de Viés)

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de enviesamento dos 10 ensaios clínicos aleatorizados incluídos na síntese narrativa foi realizada com recurso à ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2)*¹⁰. A Figura 2 apresenta a avaliação atribuída a cada RCT nos cinco domínios avaliados pela ferramenta, bem como o risco de viés global.

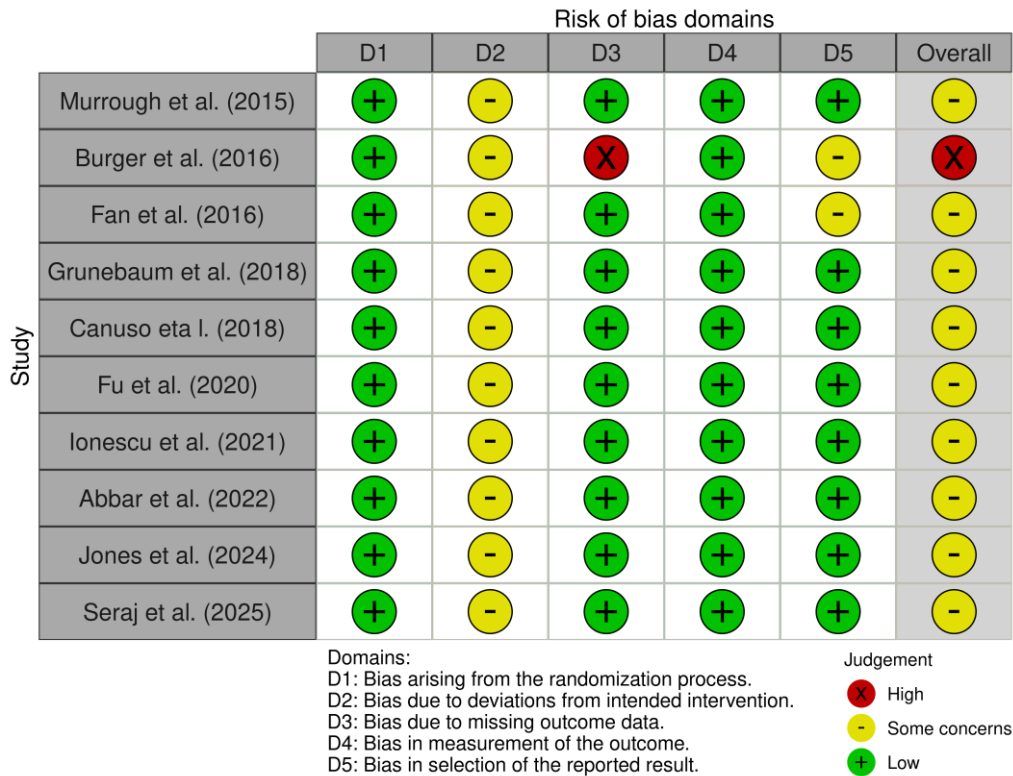


Fig. 2. Resumo da avaliação do risco de enviesamento dos dez RCTs incluídos, efetuada pela ferramenta *Cochrane RoB 2*. O sinal verde (círculo com “+”) indica baixo risco de viés; o sinal amarelo (círculo com “-”) indica algumas preocupações; o sinal vermelho (círculo com “X”) indica alto risco de viés.

APÊNDICE IV

Fluxograma PRISMA 2020⁸

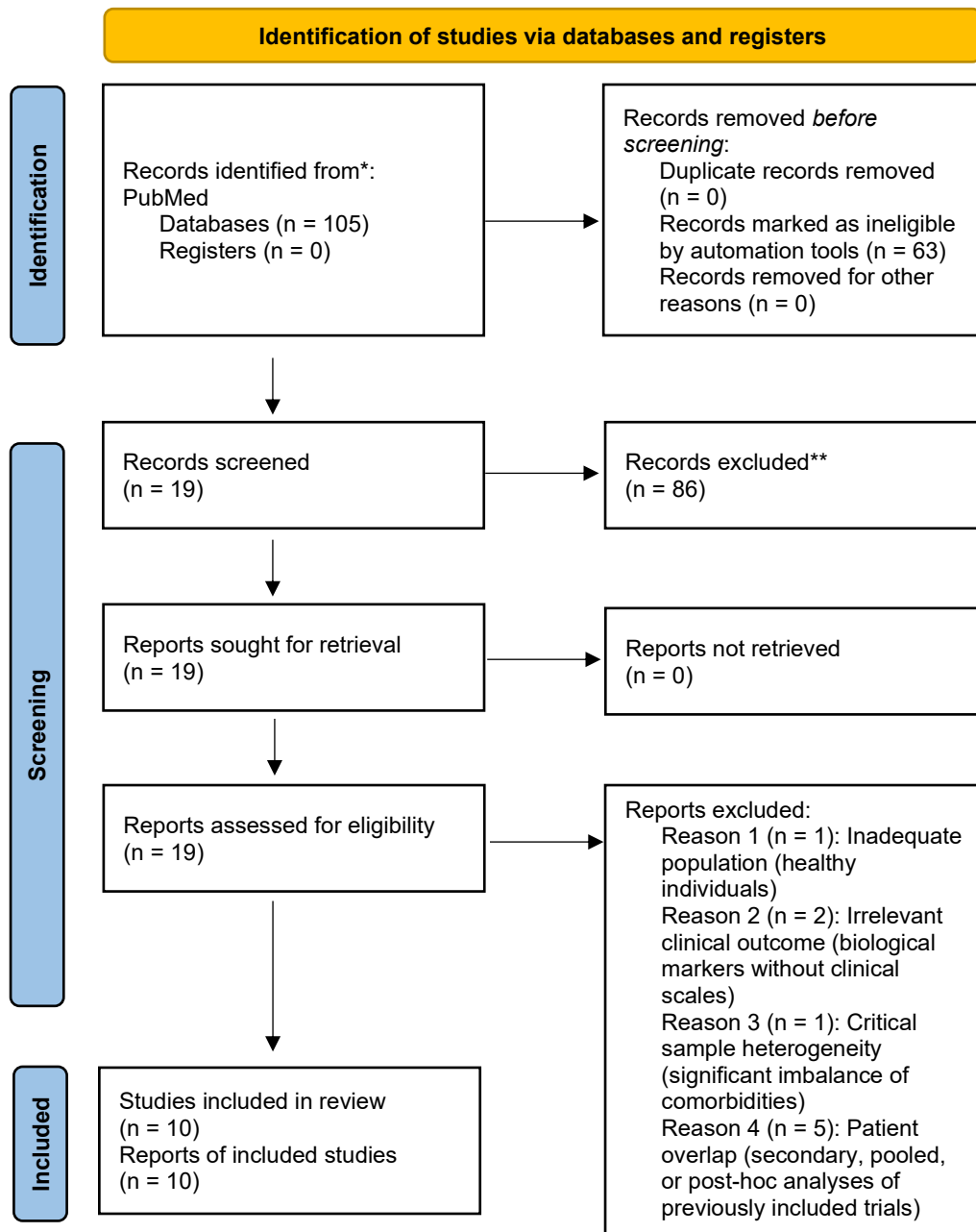


Fig. 1. Fluxograma PRISMA 2020 do processo de pesquisa bibliográfica, triagem e seleção dos ensaios clínicos aleatorizados incluídos na revisão. Adaptado de Page MJ, et al. (2021).

APÊNDICE V

Tabela I: Características Demográficas e Clínicas Basais dos Estudos Incluídos.

VA	Estudo (autor, ano)	País de origem	Registo do ensaio (NCT)	Amostra aleatori- zada / analisad- a (n)	Média de idade (anos) e gênero (% feminino)	Patologia de base / Comorbilidades ^m	Perfil psicofarmac- ológico prévio	Gravidade basal (escala, score / média + SD)	Tentativas de suicídio prévias
IV	Murrough et al., 2015¹⁶	EUA (Icahn School of Medicine at Mount Sinai)	NCT015 07181	24 / 24 (Cet 12 vs Mid 12)	Idade: 42,4 ± 13,3 Feminino: 66,7%	<i>MDD</i> (54,2%), <i>BD</i> (29,2%), <i>PTSD</i> (12,5%) e <i>BPD</i> (4,2%) / <i>SAD</i> (25%), <i>OCD</i> (25%), <i>GAD</i> (25%) e Pânico (16,7%)	Não <i>drug-naïve</i> ^a (maioria sob AD)	<i>BSI</i> ²² : Cet 17,5 ± 7,2 vs Mid 17,9 ± 11,9 <i>MADRS</i> ²³ : Cet 35,2 ± 6,1 vs Mid 34,3 ± 4,1 / <i>MADRS-SI</i> ²³ ≥ 4	Ao longo da vida: 62,5% (Cet: 50% vs Mid: 75%)
	Burger et al., 2016¹²	EUA (Naval Medical Center San Diego)	NR ^b	18 / 10 ^c (Cet 3 vs SF 7)	Idade: Cet 28 vs SF 27 Feminino: Cet 33% vs SF 29%	Depressão aguda em militares no ativo	NR	<i>BSS</i> ²² > 4 (≈ 24 ^d) <i>BHS</i> ⁴⁵ > 8 <i>BDI</i> ⁴⁶ > 19	NR
	Fan et al., 2017¹⁸	China (múltiplos centros oncológicos)	NR ^e	39 / 37 (Cet 20 vs Mid 17)	Idade: 45,78 ± 14,37 Feminino: 67,57%	Depressão aguda/induzida pelo recém- diagnóstico de câncer ^f Nenhuma comorbilidade psiquiátrica prévias	<i>Drug-naïve</i> (episódio atual sem refratariedade e prévias)	<i>BSI</i> : Cet 17,06 ± 1,82 vs Mid 16,60 ± 2,14 <i>MADRS-SI</i> : Cet 3,65 ± 1,17 vs Mid 3,65 ± 1,27 <i>MADRS</i> (total): 34,66 ± 9,54	Ao longo da vida: 0% (prévias à doença atual)
	Grunebaum et al., 2018¹⁴	EUA (New York State Psychiatric Institute)	NCT017 00829	82 / 80 (Cet 40 vs Mid 40)	Idade: Cet 38,4 ± 13,2 vs Mid 40,7 ± 13,1 Feminino: Cet 55,0% vs Mid	<i>MDD</i> (possível <i>TRD</i> ^g) <i>BPD</i> ^h permitida e abuso de substâncias em	Não <i>drug-naïve</i> (54% sob AD prévias, BZD suspensas	<i>SSI</i> ²⁴ : Cet 14,3 ± 6,3 vs Mid 15,7 ± 6,9 <i>HAM-D</i> ⁴⁷ : Cet 22,2 ± 4,6 vs Mid 22,6 ± 3,9 <i>BDI</i> : Cet 31,8	Ao longo da vida: 48,8% (Cet: 42,5% vs Mid: 55,0%)

APÊNDICE V

	65,0% remissão (exceção) 24h antes) ± 8,1 vs Mid 33,9 ± 8,1								
	Abbar et al., 2022 ¹⁷	França (7 hospitais universitários)	NCT022 99440	156 / 156 (Cet 73 vs SF 83)	Idade: Cet 38 ⁱ vs SF 41 ⁱ Feminino: Cet 74,0% vs SF 62,7%	BD (n=52), MDD (n=56) e Outros (n=48) Sem psicose ou perturbações de personalidade esquizoide ou esquizotípica	Não <i>drug-naïve</i> (AD, antipsicóticos, ansiolíticos)	SI grave ^j <u>SSI</u> : Cet 22 (IQR 16-26) ⁱ vs SF 20 (IQR 16-24) ⁱ <u>IDS-C30</u> : Cet 37 (IQR 29-48) ⁱ vs SF 37 (IQR 30-43.5) ⁱ	Ao longo da vida: 89,1% (Cet: 93,1% vs SF: 85,4%)
IN	Canuso et al., 2018 ¹³	EUA (11 centros)	NCT021 33001	68 / 66 (Escet 35 vs SF 31)	Idade: 35,8 ± 13,03 Feminino: 65,2%	MDD	NR ^k	<u>BSSI</u> ²² : Escet 24,0 ± 5,45 vs SF 21,4 ± 8,28 <u>MADRS</u> : Escet 38,5 ± 6,17 vs SF 38,8 ± 7,02	NR ^l
	Fu et al., 2020 ²⁰ (ASPIRE-I)	Multinacional (51 centros nos EUA, Europa, Ásia e África)	NCT030 39192	226 / 224 (Escet 112 vs SF 112)	Idade: Escet 40,8 ± 13,17 vs SF 37,9 ± 12,54 Feminino: Escet 58,0% vs SF 65,2%	MDD	NR ^k	<u>MADRS</u> : Escet 41,3 ± 5,87 vs SF 41,0 ± 6,29 <u>CGI-SS-r</u> ²⁶ : maioria com scores de 4 e 5	Ao longo da vida: 60,1% (Escet 59,5% vs SF 60,7%) Último mês: 28,1% (Escet 28,6% vs SF 27,7%)
	Ionescu et al., 2021 ²¹ (ASPIRE-II)	Multinacional (47 centros em 12 países)	NCT030 97133	230 / 227 (Escet 114 vs SF 113)	Idade: Escet 40,2 ± 12,73 vs SF 41,4 ± 13,43 Feminino: Escet 60,5% vs SF 59,3%	MDD	NR ^k	<u>MADRS</u> : Escet 39,5 ± 5,19 vs SF 39,9 ± 5,76 <u>CGI-SS-r</u> : maioria com scores de 3 a 5	Ao longo da vida: 66,1% (Escet 68,4% vs SF 63,7%) / Último mês: 26,4% (Escet 31,6% vs SF 21,2%)
	Jones et al., 2024 ¹⁵	EUA (The	NCT035 39887	29 / 28 (Cet 17	Idade: Cet 39,0 ± 9,0 vs SF 38,5	MDE (unipolar ou bipolar I/II)	Não <i>drug-naïve</i> ; média	<u>SSI</u> : Cet 21,8 ± 4,76 vs SF 23,9 ± 5,22	Ao longo da vida: 100%

APÊNDICE V

		University of Texas Health Science Center at Houston)		vs SF 11)	± 13,8 Feminino: Cet 29% vs SF 18%	com possível refratariedade ao tratamento AUD presente (exceção) em 47% (Cet) e 82% (SF)	de falhas a ensaios farmacológicos prévios de 3,0 ± 2,1 (Cet) e 4,6 ± 4,3 (SF)	<u>MADRS</u> : Cet 35,9 ± 6,98 vs SF 36,9 ± 6,47 <u>C-SSRS</u> ⁴⁸ ≥ 4	
PO	Seraj et al., 2025 ¹⁹	Índia (Jawaharlal Nehru Medical College, Aligarh)	NR ^e	80 / 80 (Cet 40 vs Mid 40)	Idade: Cet 33,1 ± 10,9 vs Mid 35,6 ± 12,5 Feminino: Cet 37,5% vs Mid 32,5%	MDD	Drug-naive	<u>MSSI</u> ²⁷ : Cet 18,1 ± 7,0 vs Mid 18,7 ± 7,3 <u>HAM-D</u> : Cet 25,1 ± 6,4 vs Mid 22,8 ± 4,6	NR ^l

Notas: ^a O número exato de falhas farmacológicas prévias foi omitido pelos autores, impossibilitando a classificação estrita da amostra como *TRD*. ^b Ensaio piloto em contexto militar, não possuindo identificador num registo clínico público ^c Oito doentes foram excluídos da análise devido a falhas no registo hospitalar da intervenção administrada ^d Dados basais contínuos absolutos omitidos no texto; estimativa inferida visualmente a partir dos gráficos originais de BSS ≈ 24. ^e Ensaios com registo prospetivo cumprido em plataformas internacionais alternativas associadas à OMS: ChiCTR em Fan et al. (2017) e CTRI em Seraj et al. (2025). ^f Diagnóstico oncológico recente (< 3 meses), nomeadamente do pulmão, gástrico, ósseo ou pâncreas. ^g Amostra com elevada refratariedade terapêutica: histórico médio de 4,0 ± 2,4 ensaios farmacológicos prévios (2,0 ± 1,2 classes distintas de antidepressivos); 27,5% dos doentes (n=22) possuía histórico prévio de Eletroconvulsivoterapia (ECT). ^h Assimetria basal: incidência significativamente superior de Perturbação da Personalidade *Borderline* no grupo da cetamina (28%) face ao controlo (8%; p=0,03). ⁱ Valores expressos em Mediana e Intervalo Interquartil (IQR) por opção metodológica dos autores, face à distribuição não normal dos dados que exigiu o recurso a testes não-paramétricos. ^j A ideação suicida basal classificada como "grave" em 97,3% do grupo de cetamina e 86,6% no grupo placebo) de acordo com a avaliação pela escala MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*). ^k Omissão no artigo original quanto à proporção exata de participantes *drug-naive* face a previamente medicados à data de admissão, detalhando apenas se o SOC instituído no Dia 1 consistiu em monoterapia ou *augmentation*. ^l O histórico de tentativas de suicídio prévias não se encontra quantificado na tabela de características demográficas basais originais. ^m Com exceções metodológicas devidamente assinaladas nas respetivas células, os ensaios aplicaram critérios de exclusão transversais focados em doentes com historial de perturbações psicóticas, perturbação ativa do uso de álcool ou substâncias e perturbações da personalidade graves (nomeadamente *borderline* e antisocial). **Abreviaturas:** AD: Antidepressivo; AcD: Depressão Aguda (Acute Depression); AUD: Perturbação do Uso de Álcool (*Alcohol Use Disorder*); BD: Perturbação Bipolar (*Bipolar Disorder*); BDI: Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory*); BHS: Escala de Desesperança de Beck (*Beck Hopelessness Scale*); BPD: Perturbação da Personalidade *Borderline* (*Borderline Personality Disorder*); BSI / BSSI: Escala de Ideação Suicida de Beck (*Beck Scale for Suicide Ideation*); BSS: Escala de Suicidabilidade de Beck (*Beck Suicidality Scale*); BZD: Benzodiazepina; C-SSRS: Escala de Avaliação de Gravidade de Suicídio de Columbia (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*); Cet: Cetamina; EUA: Estados Unidos da América; EDM: Episódio Depressivo Major; Escet: Escetamina; GAD: Perturbação de Ansiedade Generalizada (*Generalized Anxiety Disorder*); HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*); IDS-C30: Inventário de Sintomatologia Depressiva - Avaliado pelo Clínico (*Inventory of Depressive Symptomatology - Clinician rated*); ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina; ITT: Amostra Analisada / Intenção de Tratar (*Intention-To-Treat*); MADRS: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; MADRS-SI: Item 10 de Suicídio da *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; MDD: Perturbação Depressiva Major (*Major Depressive Disorder*); MDE: Episódio Depressivo Major (*Major Depressive Episode*); Mid: Midazolam (placebo ativo); MSSI: Escala Modificada para Ideação Suicida (*Modified Scale for Suicidal Ideation*); NCT: *National Clinical Trial*; NR: Não Reportado; OCD: Perturbação Obsessivo-Compulsiva (*Obsessive-Compulsive Disorder*); PTSD: Perturbação de Stresse Pós-Traumático (*Post-Traumatic Stress Disorder*); SAD: Perturbação de Ansiedade Social / Fobia Social (*Social Anxiety Disorder*); SF: Soro Fisiológico (placebo inativo); SI: Ideação Suicida (*Suicide Ideation*); SOC: Tratamento Habitual / Padrão de Cuidados (*Standard of Care*); SSI: Escala de Ideação Suicida (*Scale for Suicide Ideation*); VA: Via de Administração.

APÊNDICE VI

Tabela II: Protocolos de Intervenção, Comparadores, Eficácia Clínica Relativa dos Estudos Incluídos.

VA	Estudo (autor, ano)	Intervenção Ativa (via, dose, método)	Grupo Controlo / <i>Blinding method</i> ^a	Contexto <i>SOC</i> (local, regime, BZDs)	Escalas de avaliação específicas	Eficácia Aguda: entre 4h-72h (variação relativa face ao score basal / estatística)
IV	Murrough et al., 2015¹⁶	Clorohidrato de cetamina racémica IV (0,5 mg/kg); toma única ; perfusão de 40 min	Mid IV (0,045 mg/kg)	Internamento e ambulatório Terapêutica add-on ao <i>SOC</i> de base (AD e outros); toma de <u>BZDs</u> : permitida (manutenção) ^{b,c}	<i>SI</i> : <i>BSI</i> ²² (autoavaliação), <i>MADRS-SI</i> ²³ (heteroavaliação) <i>MDE</i> : <i>MADRS</i> ²³ , <i>QIDS-SR</i> ⁴⁹ Irritabilidade/ Pânico: <i>CAST</i> ⁵⁰ Tolerabilidade/EA: <i>PRISE</i> ⁵¹	<i>SI</i> (24h): Redução superior no grupo Cet (tamanhos de efeito $d = 0,34$ a $0,86$); Diferença na <i>BSI</i> : $p = 0,32$ às 24h; $p =$ $0,047$ às 48h; Diferença na <i>MADRS-SI</i> : $p =$ $0,05$ às 24h; $p = 0,077$ às 48h MDE (24h): Sem dif. sig. na descida da <i>MADRS</i> ($p = 0,17$) e <i>QIDS-SR</i> ($p = 0,30$)
	Burger et al., 2016¹²	Cetamina racémica IV em dose sub- dissociativa (0,2 mg/kg); toma única ; perfusão de 2 min	SF IV. Ocultação prejudicada em 8 dos 18 doentes ^e	SU (4h), e posterior internamento <i>SOC</i> : observação (0% de intervenção psiquiátrica aguda); toma de <u>BZDs</u> : NR	<i>SI</i> : <i>BSS</i> (autoavaliada) Desesperança : <i>BHS</i> ⁴⁵ (autoavaliada) AcD : <i>BDI</i> ^{46,f}	^g <i>SI</i> / Desesperança (4h): Redução superior no grupo Cet na <i>BSS</i> e <i>BHS</i> (interação tempo × grupo: $p < 0,05$)
	Fan et al., 2017¹⁸	Cetamina racémica IV (0,5 mg/kg); toma única ; perfusão de 40 min	Mid IV (0,05 mg/kg)	Internamento (reabilitação oncológica) <i>SOC</i> : NR; toma de BZDs NP ^{c,h}	<i>SI</i> : <i>BSI</i> (autoavaliada), <i>MADRS-SI</i> (heteroavaliada) AcD : <i>MADRS</i> (heteroavaliada)	^g <i>SI</i> (24h e 72h): Redução superior no grupo Cet na <i>BSI</i> e <i>MADRS-SI</i> ($p < 0,05$ em ambos) ^g AcD (24h e 72h): Redução superior no grupo Cet na <i>MADRS</i> ($p < 0,05$ em ambos)
	Grunebau m et al., 2018¹⁴	Cetamina racémica IV (0,5 mg/kg em 100mL SF); toma única ; perfusão de 40 min	Mid IV (0,02 mg/kg). <i>Unblinding</i> planeado	Internamento <i>SOC</i> : <i>add-</i> <i>on</i> (sem <i>washout</i>) à terapêutica de base: AD (54%), BZDs (34%), AC (26%), AP (17,5%) e Lítio	<i>SI</i> : <i>SSI</i> (avaliada pelo clínico) MDD : <i>HAM-D</i> (17 e 24 itens), <i>BDI</i> (autoavaliada)	<i>SI</i> (24h): Redução superior no grupo Cet na <i>SSI</i> ($p < 0,001$; $d = 0,75$) MDD e Humor (24h): Sem dif. sig. na descida da <i>HAM-D</i> ($p = 0,06$); Redução superior no grupo Cet no subscore

APÊNDICE VI

		ao Dia 1 ⁱ	(2,5%); toma de BZDs : suspensão obrigatória nas 24h prévias à perfusão	Humor global: <i>POMS</i> ²⁵	depressivo do POMS (p = 0,018)
	Abbar et al., 2022 ¹⁷	Cetamina racémica IV (0,5 mg/kg); duas perfusões de 40 min (no momento basal e às 24h)	SF IV	Internamento <u>SOC</u> : psicoterapia e otimização farmacológica (ansiolíticos, AP, AD); toma de BZDs : como resgate, sem restrição protocolar	SI : <i>SSI</i> ²⁴ Comportamento Suicida : <i>C-SSRS</i> ⁴⁸ MDE : <i>IDS-C30</i> Dor Mental : <i>PPP-VAS</i> ⁵² SI / Dor Mental (72h) : Redução superior no grupo Cet na <i>SSI</i> ($\beta = -5,0$; p < 0,001) e na <i>PPP-VAS</i> ($\beta = -1,2$; p = 0,03) MDE (72h) : Redução superior no grupo Cet na <i>IDS-C30</i> ($\beta = -6,5$; p = 0,002)
IN	Canuso et al., 2018 ¹³	Escetamina IN (84 mg/toma; 3 disp. × 2 pulv., com 5 min de intervalo); 2x/sem durante 4 sem.	SF IN (solução com agente amargo)	Internamento <u>SOC</u> : Início/otimização de AD oral ^k (75,8% em monoterapia e 24,2% sob <i>augmentation</i> ^j); toma de BZDs: NR	SI : <i>CGI-SS-r</i> ²⁶ , <i>BSSI</i> ²² , <i>MADRS-SI</i> MDD : <i>MADRS</i> SI (24h) : Sem dif. sig. na descida da <i>CGI-SS-r</i> (p = 0,150), <i>BSSI</i> (p = 0,415) e <i>MADRS-SI</i> (p = 0,129) MDD (24h) : Redução superior no grupo Escet na <i>MADRS</i> (p = 0,015; d = 0,65)
	Fu et al., 2020 ²⁰ (ASPIRE-I)	Escetamina IN (84 mg/toma; 3 disp. × 2 pulv., com 5 min de intervalo); 2x/sem durante 4 sem.	SF IN (solução com agente amargo)	Internamento <u>SOC</u> : Início/otimização de AD oral (55,4% em monoterapia e 44,6% sob <i>augmentation</i> ^j); toma de BZD permitida (75% dos doentes) ^l	SI : <i>CGI-SS-r</i> (SIBAT) e <i>MADRS-SI</i> MDD : <i>MADRS</i> SI (24h) : Sem dif. sig. na descida da <i>CGI-SS-r</i> (p = 0,107); Redução superior no grupo Escet na <i>MADRS-SI</i> às 4h, mas sem dif. sig. às 24h MDD (24h) : Redução superior no grupo Escet na <i>MADRS</i> (p = 0,006)
	Ionescu et al., 2021 ²¹ (ASPIRE-II)	Escetamina IN (84 mg/toma; 3 disp. × 2 pulv., com 5 min de intervalo); 2x/sem durante 4 sem.	SF IN (solução com agente amargo)	Internamento <u>SOC</u> : Início/otimização de AD oral ^m (38,8% em monoterapia e 61,2% sob <i>augmentation</i> ^j); toma de BZD permitida (67,4% dos doentes) ^l	SI : <i>CGI-SS-r</i> , SIBAT MDD : <i>MADRS</i> SI (24h) : Sem dif. sig. na descida da <i>CGI-SS-r</i> (p = 0,379) MDD (24h) : Redução superior no grupo Escet na <i>MADRS</i> (p = 0,006)
	Jones et al., 2024 ¹⁵	Cetamina racémica IN (50 mg); dose única fixa; 5 pulv. a cada 3 min	SF IN	Internamento <u>SOC</u> : 0% de intervenção psicofarmacológica durante as 48h do estudo	SI : <i>SSI</i> (avaliada pelo clínico), <i>MADRS-SI</i> MDE : <i>MADRS</i> ^g SI (48h) : Redução superior no grupo Cet na <i>MADRS-SI</i> (interação tempo × grupo: p = 0,003); Sem dif. sig. na <i>SSI</i> (p = 0,362) ^g MDE (48h) : Redução superior no grupo Cet na <i>MADRS</i>

APÊNDICE VI

						(interação tempo × grupo: p = 0,033)
PO	Seraj et al., 2025 ¹⁹	Cetamina racêmica PO (3 mg/kg, média 180 mg); toma única (bebida rápido em 3-5 min)	Mid PO (0,3 mg/kg, média 1,8 mg)	Misto (72,5% internamento, 27,5% ambulatorio); SOC: início de AD em monoterapia (maioria com ISRS); toma de BZDs: NR ⁿ	SI: MSSI (avaliada pelo clínico) MDD: HAM-D (heteroavaliada)	^g SI (72h): Redução superior no grupo Cet na MSSI (interação tempo × grupo: p < 0,001) ^g MDD (72h): Redução superior no grupo Cet na HAM-D (p = 0,005; interação tempo × grupo: p < 0,001)

Notas: ^a Em todos os ensaios clínicos incluídos, o método de ocultação (*blinding*) consistiu na utilização de um controlo com características físicas, volume e via de administração estritamente idênticos à intervenção ativa; salvo exceções metodológicas assinaladas nas respetivas células, o desenho assegurou o duplo-cego, mantendo os participantes, investigadores e clínicos avaliadores cegos à alocação do tratamento. ^b Os autores não especificam a existência ou não de regras de *washout* ou restrição de tempo pré/pós-perfusão, relativamente à inclusão de benzodiazepinas no SOC. ^c A utilização do midazolam como placebo ativo exigiu o controlo rigoroso do uso concomitante de outras benzodiazepinas para evitar efeitos sedativos aditivos e não comprometer a ocultação (*blinding*) do estudo. ^e Os investigadores foram forçados a excluir 8 doentes da amostra com intenção de tratar pré-estudo devido a falhas administrativas nos registos hospitalares que impossibilitaram confirmar qual o grupo/dose exata que esses doentes receberam. ^f Escala usada apenas como critério de inclusão, não avaliada como desfecho contínuo. ^g Por opção metodológica ou lacuna no reporte original, o estudo omite a publicação das diferenças exatas de médias da eficácia aguda, suportando a evidência de superioridade através da sua significância estatística. ^h O uso atual ou prévio de fármacos sedativos-hipnóticos (onde se incluem BZDs) foi um critério de exclusão absoluto do estudo. ⁱ O protocolo estipulou a quebra da ocultação (*unblinding*) às 24h para os não-respondedores, oferecendo-se imediatamente uma perfusão de cetamina *open-label* aos doentes do grupo controlo. ^j Recurso a dois ou mais fármacos concomitantes. ^k Antidepressivos mais usados no ensaio: venlafaxina (24,9%), escitalopram (16,0%), duloxetine (15,6%), mirtazapina (15,6%) e quetiapina (14,2%). ^l O recurso a benzodiazepinas foi estritamente proibido nas 8h prévias à toma e nas 4h-8h após a pós-administração intranasal. ^m Antidepressivos mais usados no ensaio: quetiapina (28,2%), venlafaxina (28,2%), escitalopram (17,2%), duloxetine (14,5%) e sertralina (13,7%). ⁿ O ensaio clínico não especifica o uso ou restrição de ansiolíticos-hipnóticos de resgate durante o decorrer do estudo. **Abreviaturas:** AD: Antidepressivo; AcD: Depressão Aguda (Acute Depression); BD: Perturbação Bipolar (*Bipolar Disorder*); BDI: Beck Depression Inventory; BHS: Beck Hopelessness Scale; BSI / BSSI: Beck Scale for Suicide Ideation; BZD: Benzodiazepina; Cet: Cetamina; CGI-SS-r: Clinical Global Impression - Severity of Suicidality - revised; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; d: d de Cohen (tamanho do efeito); dif. sig.: diferença significativa; Escet: Escetamina; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; HTA: Hipertensão Arterial; IC: Intervalo de Confiança; IDS-C30: Inventory of Depressive Symptomatology - Clinician rated; IN: Intranasal; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina; IV: Intravenosa; LS: Mínimos Quadrados (*Least-Squares*); MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MADRS-SI: Item de ideação suicida da escala MADRS; MDD: Perturbação Depressiva Major (*Major Depressive Disorder*); MDE: Episódio Depressivo Major (*Major Depressive Episode*); Mid: Midazolam; MSSI: Modified Scale for Suicidal Ideation; NP: Não Permitido; NR: Não Reportado; PA: Pressão Arterial; POMS: Profile of Mood States; PO: Via Oral (*Per Os*); PPP-VAS: Physical and Psychological Pain - Visual Analogue Scale; QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self Report; SE: Erro Padrão (*Standard Error*); SF: Soro Fisiológico; SI: Ideação Suicida (*Suicide Ideation*); SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool; SOC: Standard of Care; SSI: Scale for Suicidal Ideation; SU: Serviço de Urgência; β: coeficiente de regressão.

APÊNDICE VII

Tabela III: Dados Quantitativos Absolutos e Estatística da Eficácia Clínica (Aguda e a Longo Prazo).

VA	Estudo (autor, ano)	Domínio e Escala	Score basal (média + SD)	Score Agudo [4h-72h] (média ± SD e <i>p-value</i>)	Score Tardio (média ± SD; <i>p-value</i>)	Resposta e Remissão clínicas agudas
IV	Murrough et al., 2015 ¹⁶	<i>SI</i> (<i>BSI</i> ²²)	Cet 17,5 ± 7,2 vs Mid 17,9 ± 11,9	<u>24h</u> : Cet 10,8 ± 8,5 vs Mid 14,0 ± 10,2 (p = 0,32) <u>48h</u> : Cet 8,8 ± 8,3 vs Mid 15,3 ± 10,9 (p = 0,047)	NR absoluto ^a (p = 0,56)	NR ^b
		<i>SI</i> (<i>MADRS-SI</i> ²³)	NR ^c	<u>24h</u> : Cet 1,8 ± 1,9 vs Mid 3,3 ± 1,6 (p = 0,05) <u>48h</u> : Cet 1,8 ± 1,9 vs Mid 3,2 ± 1,8 (p = 0,077)	NR absoluto ^a (p = 0,46)	NR ^b
		<i>MDE</i> (<i>MADRS</i> ²³)	Cet 35,2 ± 6,1 vs Mid 34,2 ± 4,2	<u>24h</u> : Cet 19,0 ± 15,5 vs Mid 26,2 ± 10,8 (p = 0,17)	<u>D7</u> : Cet 21,7 ± 13,1 vs Mid 22,2 ± 13,1 (p = 0,86)	NR ^b
		<i>MDE</i> (<i>QIDS-SR</i> ⁴⁹)	Cet 18,8 ± 4,1 vs Mid 19,6 ± 4,4	<u>24h</u> : Cet 11,8 ± 7,4 vs Mid 15,3 ± 7,3 (p = 0,30)	<u>D7</u> : Cet 11,5 ± 7,0 vs Mid 13,9 ± 6,8 (p = 0,30)	NR ^b
	Burger et al., 2016 ¹²	<i>SI</i> (<i>BSS</i> ²²)	NR ^d	<u>4h</u> : NR (valor absoluto) ^d (interação grupo × tempo: p < 0,05)	Alta /Follow-up ^e : NR absoluto ^d	Resposta ^f (descida dramática às 4h): Cet n = 2 (67%) vs SF n = 0 (0%)
		Desesperança (<i>BHS</i> ⁴⁵)	NR ^d	<u>4h</u> : NR absoluto ^d (interação grupo × tempo: p < 0,05)	Alta /Follow-up ^e : NR absoluto (alta: p < 0,05; 2 semanas depois: p > 0,05)	
	Fan et al., 2017 ¹⁸	<i>SI</i> (<i>BSI</i> ²²)	Cet 17,06 ± 1,82 vs Mid 16,60 ± 2,14	<u>24h</u> : Cet 9,53 ± 9,53 vs Mid 16,79 ± 7,07 (p = 0,047) <u>72h</u> : Cet 9,07 ± 8,21 vs Mid 16,93 ± 8,27 (p = 0,026)	NR absoluto ^a (p > 0,05)	NR ^b
		<i>SI</i> (<i>MADRS-SI</i> ²³)	Cet 3,65 ± 1,17 vs Mid 3,65 ± 1,27	<u>24h</u> : Cet 1,69 ± 1,93 vs Mid 3,42 ± 1,75 (p = 0,012) <u>72h</u> : Cet 1,77 ± 1,84 vs Mid 3,52 ± 1,89 (p = 0,011).	NR absoluto ^a (p > 0,05)	NR ^b
		<i>AcD</i> (<i>MADRS</i>)	Cet 34,89 ± 8,04 vs Mid 34,19 ± 10,83	<u>24h</u> : Cet 24,46 ± 8,04 vs Mid 31,89 ± 7,39 (p = 0,034) <u>72h</u> :	NR absoluto ^a (p > 0,05)	NR ^b

APÊNDICE VII

IN	Cet 25,09 ± 7,07 vs Mid 32,03 ± 7,21 (p = 0,055)					
	Grunebaum et al., 2018 ¹⁴	SI (SSI ²⁴)	Cet 14,3 ± 6,3 vs Mid 15,7 ± 6,9	NR absoluto ^a ; Redução 4,96 pontos superior na Cet (IC 95%: 2,33 a 7,59; p < 0,001; d = 0,75)	N/A (quebra de ocultação no dia 1) ^g	Resposta (≥ 50% às 24h): Cet 55% vs Mid 30% (OR = 2,85; p = 0,024)
		MDD (HAM-D ⁴⁷ 17)	Cet 22,2 ± 4,6 vs Mid 22,6 ± 3,9	NR absoluto ^a ; Redução 2,83 pontos superior na Cet (IC 95%: - 0,12 a 5,77; p = 0,06).	N/A (quebra de ocultação no dia 1) ^g	Resposta (24h): Cet 30% vs Mid 15% (p = 0,11)
		MDD (BDI ⁴⁶)	Cet 31,8 ± 8,1 vs Mid 33,9 ± 8,1	NR absoluto ^a ; Redução 4,66 pontos superior na Cet (IC 95%: - 0,04 a 9,36; p = 0,05).	N/A (quebra de ocultação no dia 1) ^g	Resposta (24h): Cet 36% vs Mid 17% (p = 0,06)
	Abbar et al., 2022 ¹⁷	SI (SSI)	Cet Mediana 22 (IQR 16 a 26) vs SF Mediana 20 (IQR 16 a 24) ^h	Cet Mediana 1,0 (IQR 0 a 8,0) vs SF Mediana 8,0 (IQR 2,0 a 15,5) (β = -5,0; p < 0,001) ⁱ	NR absoluto	Remissão total (< 3 às 72h): Cet n = 46 (63,0%) vs SF n = 25 (31,6%) (OR = 3,7; p < 0,001)
		MDE (IDS-C30)	Cet Mediana 37 (IQR 29 a 48) vs SF Mediana 37 (IQR 30 a 43,5) ^h	72h: Cet 17,4 ± 12,1 vs SF 24,2 ± 12,7 (β = -6,5; p = 0,002) ⁱ	NR absoluto	NR
		Dor Psicológica (PPP-VAS ⁵²)	Cet Mediana 8,0 (IQR 6,0 a 8,8) vs SF Mediana 8,0 (IQR 6,6 a 9,1) ^h	72h: Cet Mediana 3,7 (IQR 0,3 a 6,3) vs SF Mediana 5,0 (IQR 2,0 a 8,0) (β = -1,2; p = 0,03) ⁱ	NR absoluto	NR
	Canuso et al., 2018 ¹³	SI (BSSI ²²)	Escet 24,0 ± 5,45 vs SF 21,4 ± 8,28	24h (CFB) ^j : Escet -12,9 ± 9,63 vs SF -10,7 ± 7,73 (Dif. LS = -1,9; p = 0,415)	D25 (CFB) ^j : Escet -19,3 ± 9,61 vs SF -16,0 ± 10,54 (p = 0,431)	NR
		SI (CGI-SS-r ²⁶)	Escala Ordinal ^k - nível 6 : Escet 57,1% vs SF 45,2% nível 5 : Escet 42,9% vs SF 51,6%	NR absoluto (análise por <i>ranks</i> : p = 0,150)	NR absoluto (p = 0,271)	Resolução do Risco (24h): Escet 40,0% vs SF 6,5%.
		MDD (MADRS)	Escet 38,5 ± 6,17 vs SF 38,8 ± 7,02	24h (CFB) ^j : Escet -13,4 ± 9,03 vs SF -9,1 ± 8,38 (Dif. LS = -7,2; SE = 2,85; p = 0,015; d = 0,65).	D25 (CFB) ^j : NR absoluto (p = 0,159; d = 0,35) D81 (CFB) ^j : Escet -26,3 ± 12,74 vs	Remissão (score ≤ 12 às 24h): Escet n = 12 (34,3%) vs SF n = 5 (16,1%)

APÊNDICE VII

				SF -22,4 ± 9,44 (p = 0,211)	
	Fu et al., 2020²⁰ (ASPIRE-I)	SI (MADRS-SI)	NR	<u>24h</u> (CFB) ^j : NR absoluto (Dif. LS = -0,32; IC 95%: -0,75 a 0,12; p > 0,05)	NR
		SI (CGI-SS-r)	Escala Ordinal ^k - nível 4 : Escet 34,2% vs SF 37,5% nível 3 : Escet 26,1% vs SF 25,0%) nível 5 : Escet 26,1% vs SF 24,1%	<u>24h</u> (CFB) ^j : NR absoluto (Dif. Medianas Hodges-Lehmann = 0,0; IC 95%: -1,00 a 0,00; p = 0,107)	NR
		MDD (MADRS)	Escet 41,3 ± 5,87 vs SF 41,0 ± 6,29	<u>24h</u> (CFB) ^j : Escet -16,4 ± 11,95 vs SF -12,8 ± 10,73 (Dif. LS = -3,8; SE = 1,39; IC 95%: -6,56 a -1,09; p = 0,006)	<u>D25</u> (CFB) ^j : NR absoluto Remissão (score ≤ 12 às 24h): Escet 19,0% vs SF 9,0% (n = NR)
	Ionescu et al., 2021²¹ (ASPIRE-II)	SI (CGI-SS-r)	Escala Ordinal ^k - nível 4 : Escet 42,1% vs SF 37,2% nível 3 : Escet 30,7% vs SF 29,2% nível 5 : Escet 14,9% vs SF 24,8%	<u>24h</u> : NR absoluto ^j (Variação Mediana = -1,0 ponto em ambos os grupos; p = 0,379)	<u>D90</u> : NR Resolução de Risco (score ≤ 1 ao D90): Escet n = 69 (86,3%) vs SF n = 66 (76,7%)
		MDD (MADRS)	Escet 39,5 ± 5,19 vs SF 39,9 ± 5,76	<u>24h</u> (CFB) ^j : Escet -15,7 ± 11,56 vs SF -12,4 ± 10,43 (Dif. LS = -3,9; SE = 1,39; IC 95%: -6,60 a -1,11; p = 0,006)	<u>D25</u> (CFB) ^j : NR absoluto (Dif. LS = -3,7; IC 95%: -7,09 a -0,38) Remissão (score ≤ 12 às 24h): 11,3% de diferença a favor da Escet (n = NR)
	Jones et al., 2024¹⁵	SI (SSI)	Cet 21,8 ± 4,76 vs SF 23,9 ± 5,22	<u>48h</u> : NR absoluto ^a ; interação grupo × tempo: F = 1,1; p = 0,362	N/A ^l
		SI (MADRS-SI)	NR	<u>48h</u> : NR absoluto ^a ; interação grupo × tempo: F = 4,97; p = 0,003	N/A ^l
		MDE (MADRS)	Cet 35,9 ± 6,98 vs SF 36,9 ± 6,47	<u>48h</u> : NR absoluto ^a ; interação grupo × tempo: F = 3,07; p = 0,033	N/A ^l
PO	Seraj et al., 2025¹⁹	SI (MSSI ²⁷)	Cet 18,1 ± 7,0 vs Mid 18,7 ± 7,3	<u>4h</u> : Cet 7,4 ± 9,1 vs Mid 16,8 ± 8,8 (p < 0,001) <u>72h</u> : Cet 7,6 ± 9,3 vs	<u>D7</u> : Cet 10,4 ± 8,5 vs Mid 16,6 ± 7,5 (p <

APÊNDICE VII

		Mid 16,6 ± 8,5 (p < 0,001)	0,001)
	MDD (HAM-D ⁴⁷)	Cet 25,1 ± 6,4 vs Mid 22,8 ± 4,6	4h: Cet 16,2 ± 6,5 vs Mid 21,5 ± 5,2 (p < 0,001) 72h: Cet 16,9 ± 7,0 vs Mid 20,8 ± 4,9 (p = 0,005)
			D7: Cet 18,1 ± 6,7 vs Mid 20,9 ± 4,9 (p = 0,04)
			4h: Resposta (≥ 50%): Cet n = 5 (12,5%) vs Mid n = 1 (2,5%) 72h: Resposta (≥ 50%): Cet n = 11 (27,5%) vs Mid n = 0 (0%) Remissão (score ≤ 7): Cet n = 0 (0%) vs Mid n = 0 (0%)

Notas: ^a Por opção metodológica ou lacuna no reporte original, o estudo omite a publicação das diferenças exatas de médias (valores absolutos) da eficácia em determinados *timings*, suportando a evidência de superioridade apenas através da significância estatística. ^b Taxas relativas categóricas de Resposta e/ou Remissão omitidas por opção metodológica dos autores na publicação original. ^c O artigo não fornece o valor da média e do desvio padrão exatos para o momento basal da *MADRS-SI* no texto ou nas tabelas (embora o gráfico da Figura 1b sugira um valor próximo de 4 para ambos os grupos). ^d No estudo de Burger et al. (2016), os valores absolutos (médias ± SD, IC 95%) e os p-values exatos foram omitidos, limitando-se a apresentação a gráficos de linhas e interações temporais significativas (p < 0,05). Por este motivo, os campos constam como Não Reportados (NR). ^e Na avaliação temporal da alta hospitalar correspondeu a uma média de internamento de 4,7 dias (3-6) na cetamina e 3,9 dias (1-7) no placebo, com o *follow-up* subsequente a ocorrer exatamente 2 semanas após esta data. ^f Sem critério de corte percentual (p. ex., redução 50%) previamente definido pelos autores para classificar a resposta clínica. ^g O protocolo estabeleceu a quebra da ocultação (*unblinding*) para os não-respondedores do grupo de controlo imediatamente após a avaliação do Dia 1 (oferecendo-lhes cetamina *open-label*), o que invalida qualquer comparação estatística rigorosa a longo prazo entre os braços. ^h Em virtude da distribuição não normal dos dados no momento basal, os autores reportaram os parâmetros centrais em Medianas e Amplitudes Interquartis (IQR) na maioria dos desfechos. A estatística reportada é baseada no coeficiente de regressão não-padronizado (β). ⁱ Os valores de eficácia publicados no estudo não correspondem ao valor absoluto do doente no momento da avaliação, mas sim à variação (descida) do score face à medição basal. ^j Os valores refletem a variação média face ao basal (*Change from Baseline* - CFB) e não scores absolutos; a diferença estatística baseia-se nas médias dos mínimos quadrados (Dif. LS) via ANCOVA/MMRM. ^k A *CGI-SS-r* é uma escala ordinal (0 a 6); a maioria da amostra concentrou-se nos níveis de maior gravidade: 4 (risco acentuado/intervenção imediata), 5 (risco severo/internamento) e 6 (risco extremo/internamento com precauções). ^l Estudo desenhado apenas para a avaliação da fase aguda, encerrando o período de seguimento às 48 horas. **Abreviaturas:** AcD: Depressão Aguda (Acute Depression); β: Coeficiente de Regressão Não-Padronizado; BDI: Beck Depression Inventory; BHS: Beck Hopelessness Scale; BSI / BSSI: Beck Scale for Suicide Ideation; BSS: Beck Suicidality Scale; Cet: Cetamina; CFB: Variação face ao Momento Basal (*Change from Baseline*); CGI-SS-r: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality – revised; d: Tamanho do Efeito de Cohen; Dif. LS: Diferença de Médias dos Mínimos Quadrados (*Least Squares Mean Difference*); Escet: Escetamina; F: Estatística F; h: horas; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; IC 95%: Intervalo de Confiança a 95%; IDS-C30: Inventory of Depressive Symptomatology - Clinician rated; IQR: Amplitude Interquartil; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MADRS-SI: Item de Ideação Suicida da MADRS; MDD: Perturbação Depressiva Major (*Major Depressive Disorder*); MDE: Episódio Depressivo Major (*Major Depressive Episode*); Mid: Midazolam; MSSi: Modified Scale for Suicidal Ideation; n: número de participantes; N/A: Não Aplicável; NR: Não Reportado; OR: Odds Ratio; p: Valor p (nível de significância); PPP-VAS: Psychological Pain - Visual Analogue Scale; QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self Report; SD: Desvio-Padrão (*Standard Deviation*); SE: Erro Padrão (*Standard Error*); SF: Soro Fisiológico; SI: Ideação Suicida (*Suicide Ideation*); SSI: Scale for Suicide Ideation.

APÊNDICE VIII

Tabela IV: Perfil de Segurança e Tolerabilidade: Incidência, Cinética e Impacto Clínico dos Efeitos Adversos (Fase Aguda).

VA	Estudo (autor, ano)	EAs mais frequentes (intervenção vs. controle)	EAs Dissociativos	EAs Hemodinâmicos	Impacto no Protocolo (ajustes / interrupções)	EAG Agudos relacionados com a intervenção	Resolução dos EAs (cinética)
IV	Murrough et al., 2015¹⁶	<u>Cefaleias</u> : 58,3% vs. 25% <u>Tonturas</u> ao levantar: 16,7% vs. 25% <u>Ansiedade</u> : 16,7% vs. 16,7%	Dissociativos: efeitos psicomiméticos leves ^a Sem psicose aguda ou viragem maníaca.	NR	Ajustes de dose: 0 Interrupções precoces por EAs: 0	0 (4 internamentos por IS ativa e 1 morte CV no <i>follow-up</i> não relacionados ^b).	Resolução espontânea e rápida (até 240 minutos pós-perfusão).
	Burger et al., 2016¹²	Sem EAs agudos reportados (0%).	Dissociativos: 0%	Hemodinâmicos: 0%.	Ajustes de dose: 0 Interrupções precoces por EAs: 0	0 (sem tentativas de suicídio reportadas no <i>follow-up</i>).	NA (sem EAs reportados)
	Fan et al., 2017¹⁸	NR ^c	Dissociativos: 0%	Hemodinâmicos: 0%.	Ajustes de dose: 0 Interrupções precoces por EAs: 0	NR	NA
	Grunebaum et al., 2018¹⁴	<u>Ansiedade</u> significativamente superior no grupo Mid (média = 2,10; SD = 1,34) vs. Cet (média = 1,40; SD = 1,13; p = 0,023) ^d	Subida do <u>CADSS</u> ⁵³ (Cet: 17,6 vs. Mid: 0,8) no imediato pós-perfusão (p < 0,001).	Subida global da <u>PAS</u> (+15,3 mmHg em média) e da <u>PAD</u> (+13,4 mmHg em média).	Ajustes de dose: NA (dose fixa) Interrupções precoces por EAs: 0	0 (4 tentativas de suicídio e 2 suicídios consumados no <i>follow-up</i> sem correlação inequívoca à cet) ^e	Resolução ultrarrápida (normalização da PA, em média: 5,3 min; dissociação revertida aos 230 min).
	Abbar et al., 2022¹⁷	<u>Sedação</u> : 11,0% vs. 2,4% <u>Náuseas</u> : 6,8% vs. 1,2% <u>Tonturas</u> : 4,1% vs. 2,4%	Dissociação: despersonalização (9,6% vs. 0%) Sem psicose aguda ou viragem maníaca.	Hemodinâmicos: hipotensão arterial (1,4%) e taquicardia (1,4%)	Ajustes de dose: 0 Interrupções precoces por EAs: 0	0 (tentativas de suicídio no <i>follow-up</i> equiparáveis: cet 8,2% vs. plac 9,8%)	Resolução espontânea de todos os EAs até ao 4º dia pós-administração.
IN	Canuso et al., 2018¹³	<u>Náuseas</u> : 37,1% vs. 3,2% <u>Tonturas</u> :	Dissociação: 31,4% vs. 12,9%	Aumento da PAS (média): cet +16,7	<u>Redução</u> da dose ^f : 8,6% (n=3)	0 (tentativas de suicídio no <i>follow-</i>	Reversão completa dos EAs em < 2h

APÊNDICE VIII

	34,3% vs. 12,9% <u>Disgeusia</u> : 31,4% vs. 16,1%	(pico aos 40 min)	vs. plac +8,7 mmHg (pico aos 40 min).	<u>Interrupções</u> precoces ^g : Escet 5 vs. Plac 1.	<i>up</i> exclusivas do grupo de controlo).	
Fu et al., 2020²⁰ (ASPIRE-I)	<u>Tonturas</u> : 35,4% vs. 8,9% <u>Náuseas</u> : 20,4% vs. 13,4% <u>Cefaleias</u> : 18,6% vs. 17,9%	Dissociação: 29,2% vs. 3,6% (pico aos 40 min)	Hemodinâmicos: aumento da PA transitório (Escet: 16,8%) e com pico aos 40 min.	<u>Redução da dose</u> ^f : 18,6% (n=21) <u>Interrupções</u> precoces ^h : Escet 5 vs. Plac 5.	0 (3 tentativas e 1 suicídio consumado no <i>follow-up</i> não imputáveis) ^j	Resolução rápida (94,9% no próprio dia)
Ionescu et al., 2021²¹ (ASPIRE-II)	<u>Tonturas</u> : 41,2% vs. 18,6% <u>Náuseas</u> : 33,3% vs. 14,2% <u>Disgeusia</u> : 25,4% vs. 15,9% <u>Sedação</u> (MOAA/S ≤3): 18,4% vs. 2,7%.	Dissociação: 38,6% vs. 8,0%.	Hemodinâmicos: aumento da PA transitório e com pico aos 40 min.	<u>Redução da dose</u> ^f : 11,4% (n=13) <u>Interrupções</u> precoces ⁱ : Escet 1 vs. Plac 1.	0 mortes EAGs não imputáveis à Escet	Resolução rápida (94,9% no próprio dia) Efeitos dissociativos/ PA revertidos às 1,5h.
Jones et al., 2024¹⁵	<u>Cefaleias</u> : 23,5% vs. 9,1% <u>Tonturas</u> : 17,6% vs. 0% <u>Falta de concentração</u> : 11,8% vs. 45,5%	Efeitos dissociativos mínimos (variação da <u>CADSS</u> aos 40 min sem dif. estatística p/ placebo; p = 0,657)	Hemodinâmicos: 1 episódio de HTA leve no grupo Cet (vs. 0 no Plac)	NA (dose fixa)	0 EAGs reportados	Resolução espontânea e rápida.
Seraj et al., 2025¹⁹ PO	<u>Náuseas/vômitos</u> : 40,0% vs. 17,5% <u>Corpo leve</u> : 32,5% vs. 0% <u>Perturbação Emocional</u> : 20,0% vs. 0%	Despersonalizaçã o / Desrealização cl clinicamente reportadas (17,5% vs. 0%; p = 0,011).	Hemodinâmicos: hiperatividade autonómica (25,0% vs. 7,5%); valores absolutos de PA/FC NR.	Ajustes de dose: 0 Interrupções precoces por EAs: 0	0 EAGs reportados	Resolução rápida; maioria entre as 4h e 24h Dissociação: resolução espontânea em 6 dos 7 doentes.

Notas: ^a A incidência de sintomas específicos (como despersonalização ou desrealização) não é detalhada no texto principal do estudo. Os autores descrevem apenas, de forma genérica, a ocorrência de "dissociação transitória" e "níveis muito baixos de efeitos psicotomiméticos agudos", remetendo os *scores* exatos da escala CADSS para o material suplementar *online* do artigo. ^b Os cinco eventos adversos graves documentados durante o período de seguimento foram formalmente avaliados pelos investigadores como não tendo qualquer relação clínica com

APÊNDICE VIII

a participação no ensaio ou com a intervenção farmacológica. ^c O manuscrito original do estudo de Fan et al. omite a incidência de eventos adversos específicos (somáticos, hemodinâmicos ou dissociativos) referindo apenas de forma genérica a ausência de sintomas psiquiátricos emergentes e a tolerabilidade global ao fármaco. ^d Classificação, pelos doentes, da intensidade sintomática através de uma escala de Likert de 5 pontos, com pontuações compreendidas entre 0 ("nada ansioso") e 4 ("extremamente ansioso"). ^e Das quatro tentativas de suicídio reportadas, uma ocorreu no mês prévio aos procedimentos do estudo e as restantes no período de *follow-up* tardio. Os dois suicídios consumados registaram-se fora da janela estrita do protocolo (aos 6 e 26 meses pós-perfusão), quando os doentes já se encontravam sob tratamento convencional na comunidade. ^f Nos ensaios da escetamina IN (Canuso¹³, Fu²⁰ e Ionescu²¹) foi efetuada uma redução da dose para 56mg a partir da segunda sessão de tratamento nos doentes com intolerância farmacológica à dose inicial (84 mg) por efeitos dissociativos ou elevações tensionais marcadas. ^g As cinco interrupções precoces no grupo da escetamina deveram-se a: agitação (n=1), agressividade (n=1), paladar desagradável (n=1), extrassístoles ventriculares (n=1) e um caso combinado de tonturas, dispneia e náuseas (n=1). A única interrupção no grupo placebo foi causada por uma perturbação dissociativa acompanhada de ataque de pânico. ^h As cinco interrupções por intolerância no grupo da escetamina foram causadas por: tonturas, alucinações visuais, aumento da pressão arterial com dissociação, cefaleias com sonolência, e um estado confusional com hipoestesia e sedação. No grupo placebo, as cinco suspensões deveram-se a agressividade, bloqueio auriculoventricular de 1º grau, hipertransaminasemia, aumento da pressão arterial diastólica e ideação suicida. ⁱ As interrupções precoces do protocolo (uma no braço da escetamina e uma no braço do placebo) foram motivadas por eventos adversos. Contudo, as manifestações clínicas específicas que levaram a estas duas exclusões foram remetidas pelos autores para o apêndice suplementar *online*, não sendo detalhadas no texto principal do estudo. ^j Os EAG reportados não foram imputados à escetamina, dada a ausência de qualquer padrão temporal ou sinal de efeito *rebound*. Os investigadores salientam que todos os doentes envolvidos nestes eventos possuíam um historial de tentativa de suicídio no mês imediatamente anterior à aleatorização (incluindo a vítima mortal, com cinco tentativas prévias). **Abreviaturas:** CADSS: *Clinician-Administered Dissociative States Scale*; Cet: Cetamina (intervenção ativa); CV: Cardiovasculares; EA(s): Evento(s) Adverso(s); EAG: Eventos Adversos Graves; Escet: Escetamina (intervenção ativa); FC: Frequência Cardíaca; IN: via de administração intranasal; IV: via de administração intravenosa; Mid: Midazolam (controlo ativo); NA: Não Aplicável; NR: Não Reportado; PA: Pressão Arterial; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; Plac: Placebo (grupo de controlo); PO: via de administração oral.

ANEXO I

Lista de verificação do PRISMA 2020

Secção e Tópico	Item #	Item da Checklist	Localização no Manuscrito
TÍTULO			
Título	1	Identificar o documento como uma revisão sistemática.	Página de Rosto e Página 1
RESUMO			
Resumo / Abstract	2	Ver a checklist PRISMA 2020 para Resumos.	Páginas iii e iv (Resumo e Abstract)
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descrever o racional da revisão no contexto do conhecimento atual.	Página 1 (Secção 1. Introdução)
Objetivos	4	Declaração explícita dos objetivos ou questões que a revisão aborda.	Página 1 (Secção 1. Introdução, último parágrafo)
METODOLOGIA			
CrITÉrios de elegibilidade	5	Especificar critérios de inclusão e exclusão e como os estudos foram agrupados.	Página 2 (Secções 2.2 e 2.3)
Fontes de informação	6	Especificar todas as bases de dados e a data da última pesquisa.	Página 2 (Secção 2.1)
Estratégia de pesquisa	7	Apresentar as estratégias completas de pesquisa (com limites/filtros).	Página 18 (Apêndice I)
Processo de seleção	8	Especificar os métodos usados para seleção dos estudos (ferramentas e ocultação).	Página 2 (Secção 2.4) e Página 4 (Secção 3.1)
Extração de dados	9	Especificar métodos de extração de dados (revisores, ferramentas, de forma independente).	Página 2 (Secção 2.4)
Itens de dados	10a	Listar e definir os <i>outcomes</i> (desfechos) procurados.	Página 2 (Secção 2.2 - <i>Outcomes</i>)
	10b	Listar e definir outras variáveis (características dos doentes, intervenções).	Página 2 (Secção 2.4) e Páginas 23-28 (Apêndices V e VI)
Risco de viés (Estudos)	11	Especificar métodos/ferramentas para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos.	Página 3 (Secção 2.5)
Medidas de efeito	12	Especificar as medidas de efeito usadas para cada <i>outcome</i> (ex. taxas, odds ratio).	Página 3 (Secção 2.5) e Páginas 29-32 (Apêndice VII)
Métodos de síntese	13a	Processos para decidir que estudos elegíveis integrar em cada síntese.	Página 3 (Secção 2.5)
	13b	Métodos para preparar os dados (estatísticas omissas, conversões).	Página 2 e 3 (Secções 2.4 e 2.5)

ANEXO I

	13c	Métodos de tabulação e visualização (tabelas e figuras).	Página 3 (Secção 2.5), Apêndices V, VI e VII
	13d-f	Métodos de meta-análise, exploração de heterogeneidade e análises de sensibilidade.	N/A (Justificado na Pág. 3, Secção 2.5 - Heterogeneidade ditou Síntese Narrativa)
Avaliação de viés de reporte	14	Métodos para avaliar o risco de viés devido a resultados omissos.	Página 3 (Secção 2.5 - Avaliação com RoB 2)
Avaliação da certeza	15	Métodos para avaliar a certeza/confiança na evidência.	Página 3 (Secção 2.5 - Cochrane RoB 2)
RESULTADOS			
Seleção de estudos	16a	Resultados da pesquisa e seleção (fluxograma).	Página 4 (Secção 3.1) e Página 22 (Apêndice IV)
	16b	Citar os estudos excluídos na fase final e explicar porquê.	Páginas 19 e 20 (Apêndice II - Tabela IV)
Características dos estudos	17	Citar os estudos incluídos e as suas características.	Páginas 4 e 5 (Secção 3.2), Páginas 23-28 (Apêndices V e VI)
Risco de viés (Estudos)	18	Apresentar avaliação do risco de viés para cada estudo.	Página 5 (Secção 3.2) e Página 21 (Apêndice III)
Resultados individuais	19	Apresentar sumários estatísticos e estimativas de efeito para todos os <i>outcomes</i> .	Páginas 5-9 (Secções 3.3 a 3.5) e Páginas 29-32 (Apêndice VII)
Resultados das sínteses	20a-d	Apresentar resultados das sínteses (síntese narrativa estruturada por via de administração).	Páginas 5 a 9 (Secções 3.3, 3.4 e 3.5)
Vieses de reporte	21	Apresentar risco de viés de reporte / omissões (<i>reporting bias</i>).	Páginas 13 e 14 (Secções 4.3 e 4.4 da Discussão)
Certeza da evidência	22	Avaliação da certeza/confiança da evidência encontrada.	Páginas 10-16 (Capítulo 4. Discussão)
DISCUSSÃO			
Discussão	23a	Interpretação geral dos resultados no contexto da evidência.	Páginas 10 a 14 (Secções 4.1, 4.2 e 4.4)
	23b	Limitações da evidência incluída na revisão.	Páginas 12, 14 e 15 (Secções 4.3 e 4.6)
	23c	Limitações do processo de revisão utilizado.	Página 14 (Secção 4.6)
	23d	Implicações para a prática clínica e investigação futura.	Páginas 14 e 17 (Secção 4.5 e 5. Conclusão)
OUTRAS INFORMAÇÕES			
Registo e protocolo	24a-c	Fornecer dados de registo da revisão e do protocolo.	Página ii (Secção de Declarações)

ANEXO I

Financiamento/Apoio	25	Descrever as fontes de financiamento ou apoio da revisão.	Página ii (Secção de Declarações)
Conflitos de interesse	26	Declarar os conflitos de interesse dos autores da revisão.	Página ii (Secção de Declarações)
Disponibilidade de dados	27	Relatar onde os dados extraídos/materiais estão disponíveis.	Páginas 23-35 (Apêndices com as Tabelas de extração I a IV)

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ANEXO II

Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT)

Contexto e Motivo de Desenvolvimento

Em 2012, a *Food and Drug Administration (FDA)* designou a *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS⁴⁸)* como a escala de referência padrão para medir a ideação e comportamento suicida (SIB) em ensaios clínicos²⁶. No entanto, a C-SSRS não foi concebida para ser sensível a mudanças rápidas na SIB, pelo que não é capaz de refletir a impressão clínica global da gravidade da suicidabilidade. Assim, a SIBAT foi desenvolvida na tentativa de dar resposta a esta problemática. Trata-se de uma ferramenta computadorizada que avalia, sistemática e exaustivamente, as flutuações rápidas (no espaço de algumas horas) da ideação e do comportamento suicida²⁶.

Características Gerais

A escala integra componentes de avaliação relatados tanto pelo doente como pelo clínico e apresenta uma linguagem simples e de fácil compreensão, permitindo a sua aplicação a adolescentes e adultos. A sua organização em módulos distintos, categorizados pela variabilidade clínica, permite a aplicação de diferentes conjuntos de perguntas de forma independente, adaptando a frequência de avaliação às necessidades de cada fase do ensaio clínico²⁶.

Estrutura e Tempo de Aplicação

A avaliação completa do SIBAT demora, em média, 47 minutos²⁶. É composta por 5 módulos preenchidos pelo doente e 3 módulos preenchidos pelo médico:

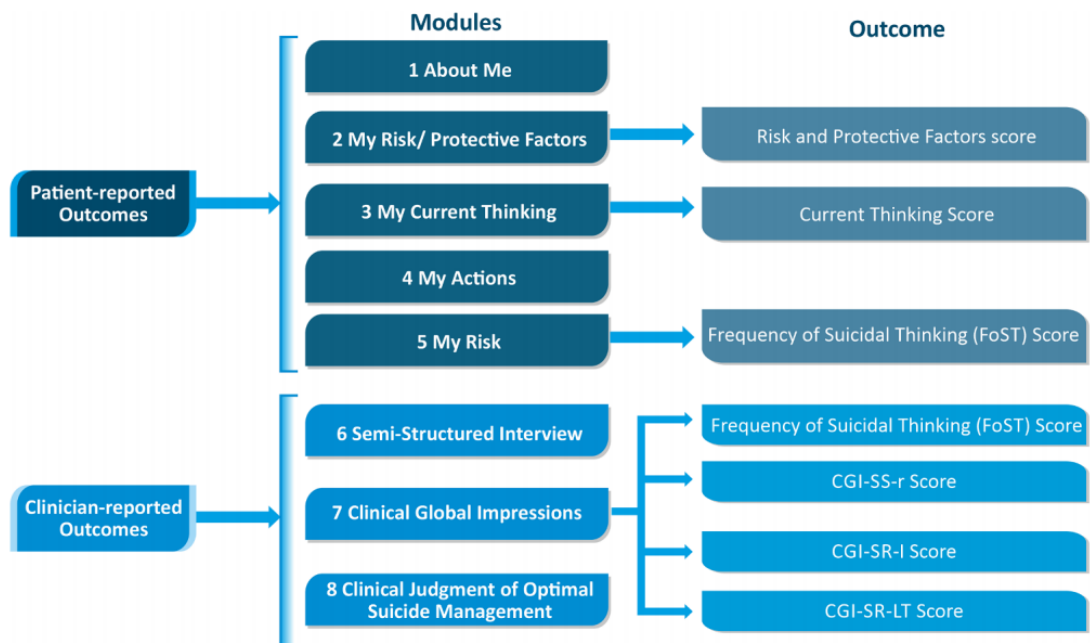


Fig. 2. Módulos da ferramenta clínica SIBAT. CGI-SR-I, *Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk*; CGI-SR-LT, *Clinical Global Impression of Long-Term Suicide Risk*; CGI-SS-r²⁶, *Clinical Global Impression of Severity of Suicidality-revised*; FoST, *Frequency of Suicidal Thinking*; SIBAT, *Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool*.²⁶ Reproduzido de Bostwick et al. (2017), com permissão da Matrix Medical Communications. © 2017 Matrix Medical Communications. Todos os direitos reservados.

ANEXO II

Parte I: Módulos Reportados pelo Doente (*Patient-Reported Outcomes*)²⁶

Módulo 1: *About Me*: Questionário inicial que recolhe informações demográficas e contextuais; é preenchido apenas no momento inicial (com atualizações anuais), demorando cerca de 14 minutos;

Módulo 2: *My Risk/Protective Factors*: Demora, em média, 2.75 minutos;

Módulo 3: *My Current Thinking*: 4.77 minutos de duração média;

Módulo 4: *My Actions*: 2,70 minutos de duração média;

Módulo 5: *My Risk*: 1.69 minutos de duração média.

Parte II: Módulos Reportados pelo Clínico (*Clinician-Reported Outcomes*)²⁶

Módulo 6: *Semi-Structured Interview*: Entrevista semiestruturada para revisão da informação anterior (duração média de 15 minutos);

Módulo 7: *Clinical Global Impressions*: Avaliação das impressões clínicas da gravidade (*CGI-SS-r*), do risco iminente (*CGI-SR-I*), do risco a longo prazo (*CGI-SR-LT*) e da frequência da ideação suicida (*FoST*); demora cerca de 0.78 minutos.

Módulo 8: *Optimal Suicide Management*: Julgamento clínico sobre a abordagem otimizada da suicidabilidade do indivíduo analisado; demora, em média 0.58 minutos.

Validade da Escala

O estudo de Alphs, L. et al. (2020)²⁶, demonstrou que a validade da *SIBAT* é concorrente com a de outros instrumentos de medida semelhantes, como a **S-STS CMCM** (*Sheehan-Suicidality Tracking Scale, Clinician-Mediated Clinician-Modified*). Os módulos preenchidos pelo doente (2, 3 e 5) apresentaram uma correlação moderada a forte com as pontuações globais de depressão e ansiedade do **PROMIS** (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*). Além disso, esta ferramenta revelou uma boa fiabilidade inter e intra-avaliador, permitindo o mapeamento adequado para a grelha **C-CASA** (*Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment*). Tudo isto apoia o seu uso no registo da eficácia e segurança em ensaios clínicos com agentes de ação rápida²⁶.

Limitações Apontadas

No artigo original, os autores identificaram três limitações metodológicas principais:

1. O tamanho reduzido das amostras em todos os subgrupos de gravidade suicida e diagnóstico psiquiátrico (com exceção da amostra de doentes com depressão clínica), limitando a generalização transversal dos resultados;
2. A utilização de registo em vídeo como suporte na avaliação da fiabilidade inter e intra-avaliador não reflete a realidade das entrevistas presenciais na prática clínica;
3. A necessidade de validações adicionais de forma a atestar a sua sensibilidade a mudanças rápidas na ideação suicida ao longo do tempo, particularmente em doentes com perturbações depressivas²⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matveychuk D, Thomas RK, Swainson J, Khullar A, MacKay MA, Baker GB, et al. Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020;10:2045125320916657.
2. Song H, Luo Y, Fang L. Esketamine Nasal Spray: Rapid Relief for TRD and Suicide Prevention-Mechanisms and Pharmacodynamics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2024;20:2059-71.
3. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*. 2016;533(7604):481-6.
4. Lu A, Xu H, Le GH, Dri CE, Wong S, Ho R, et al. Is the antidepressant efficacy of ketamine and esketamine mediated via opioid mechanisms? *Eur Psychiatry*. 2026;69(1):e24.
5. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA, Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;278:542-55.
6. <F. EMA - Spravato approval.pdf>.
7. <F. FDA - Spravato approval.pdf>.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):89.
9. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
11. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *Bmj*. 2020;368:l6890.
12. Burger J, Capobianco M, Lovern R, Boche B, Ross E, Darracq MA, et al. A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Sub-Dissociative Dose Ketamine Pilot Study in the Treatment of Acute Depression and Suicidality in a Military Emergency Department Setting. *Mil Med*. 2016;181(10):1195-9.
13. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2018;175(7):620-30.
14. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(4):327-35.
15. Jones GH, Vecera CM, Ruiz AC, Wu HE, McInturff SI, Orejarena MJ, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial of the Acute Antisuicidal and Antidepressant Effects of Intranasal (R,S)-Ketamine in Severe Unipolar and Bipolar Depression With and Without Comorbid Alcohol Use Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2024;85(2).
16. Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, Collins KA, Lapidus KA, Iacoviello BM, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychol Med*. 2015;45(16):3571-80.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

17. Abbar M, Demattei C, El-Hage W, Llorca PM, Samalin L, Demaricourt P, et al. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. *Bmj*. 2022;376:e067194.
18. Fan W, Yang H, Sun Y, Zhang J, Li G, Zheng Y, et al. Ketamine rapidly relieves acute suicidal ideation in cancer patients: a randomized controlled clinical trial. *Oncotarget*. 2017;8(2):2356-60.
19. Seraj A, Reyazuddin M, Gaur RK, Andrade C. Oral ketamine for rapid reduction of suicidal ideation in major depressive disorder: A midazolam-controlled randomized clinical trial. *Asian J Psychiatr*. 2025;106:104413.
20. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3).
21. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(1):22-31.
22. Beck AT, Steer RA, Ranieri WF. Scale for Suicide Ideation: psychometric properties of a self-report version. *J Clin Psychol*. 1988;44(4):499-505.
23. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.
24. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol*. 1979;47(2):343-52.
25. DM M, M L, LF D. Manual for the Profile of Mood States: Educational and Industrial Testing Service; 1981.
26. Alphs L, Fu DJ, Williamson D, Turkoz I, Jamieson C, Revicki D, et al. Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT): Evaluation of Intra- and Inter-Rater Reliability, Validity, and Mapping to Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment. *Psychiatry Res*. 2020;294:113495.
27. Miller IW, Norman WH, Bishop SB, Dow MG. The Modified Scale for Suicidal Ideation: reliability and validity. *J Consult Clin Psychol*. 1986;54(5):724-5.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: American Psychiatric Association; 2013.
29. Shneidman E. Suicide as a Psychache. *THE JOURNAL OF NERVOUS AND MENTAL DISEASE*. 1993;181:145 - 7.
30. Swieczkowski D, Kwasny A, Sadko K, Pruc M, Gaca Z, Szarpak L, et al. Lessons learned from the regulatory alignment in ketamine, esketamine and arketamine clinical trials: A cross-sectional analysis of protocols from ClinicalTrials.gov. *Psychiatry Res*. 2025;350:116559.
31. <F. UpToDate - Ketamine Drug Profile.pdf>.
32. <O. Thase (UpToDate) - Ketamine and esketamine for treating unipolar depression in adults.pdf>.
33. Sajid S, Galfalvy HC, Keilp JG, Burke AK, Mann JJ, Grunebaum MF. Acute Dissociation and Ketamine's Antidepressant and Anti-Suicidal Ideation Effects in a Midazolam-Controlled Trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2024;27(4).
34. Ballard ED, Zarate CA, Jr. The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nat Commun*. 2020;11(1):6431.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

35. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, et al. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2018;175(2):150-8.
36. Peter JU, Dieudonné P, Zolk O. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Side Effects of Midazolam: A Review and Case Example. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(4).
37. Spurny-Dworak B, Liebe T, Graf S, Dörl G, Stöhrmann P, Briem E, et al. Acute effects of intranasal esketamine application on thalamic structures in healthy individuals. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2025;28(6).
38. Quintanilla B, Greenstein D, Tripathi A, Bartosh A, Yuan P, Zarate CA, et al. Assessment of complement cascade components in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2025;127:229-37.
39. Barzkar M, Alavi K, Malakouti K, Khajeh-Azad MA, Barzkar F, Jalali Nadoushan AH, et al. Is ketamine efficacious for rapid treatment of acute suicidal ideation in an emergency setting? Lessons learned from a pilot randomized controlled trial. *BMC Res Notes*. 2025;18(1):65.
40. Fu DJ, Zhang Q, Shi L, Borentain S, Guo S, Mathews M, et al. Esketamine versus placebo on time to remission in major depressive disorder with acute suicidality. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):587.
41. Turkoz I, Lopena O, Salvatore G, Sanacora G, Shelton R, Fu DJ. Treatment response to esketamine nasal spray in patients with major depressive disorder and acute suicidal ideation or behavior without evidence of early response: a pooled post hoc analysis of ASPIRE. *CNS Spectr*. 2023;28(4):482-8.
42. Canuso CM, Ionescu DF, Li X, Qiu X, Lane R, Turkoz I, et al. Esketamine Nasal Spray for the Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Major Depressive Disorder With Acute Suicidal Ideation or Behavior. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(5):516-24.
43. Price RB, Iosifescu DV, Murrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2014;31(4):335-43.
44. Liebe T, Li M, Colic L, Munk MHJ, Sweeney-Reed CM, Woelfer M, et al. Ketamine influences the locus coeruleus norepinephrine network, with a dependency on norepinephrine transporter genotype - a placebo controlled fMRI study. *Neuroimage Clin*. 2018;20:715-23.
45. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol*. 1974;42(6):861-5.
46. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
47. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
48. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1266-77.
49. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry*. 2003;54(5):573-83.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

50. Trivedi MH, Wisniewski SR, Morris DW, Fava M, Kurian BT, Gollan JK, et al. Concise Associated Symptoms Tracking scale: a brief self-report and clinician rating of symptoms associated with suicidality. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(6):765-74.
51. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004;25(1):119-42.
52. Olié E, Guillaume S, Jaussent I, Courtet P, Jollant F. Higher psychological pain during a major depressive episode may be a factor of vulnerability to suicidal ideation and act. *J Affect Disord*. 2010;120(1-3):226-30.
53. Mertens YL, Daniels JK. The Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS): Validation of the German Version. *J Trauma Dissociation*. 2022;23(4):366-84.

