Rodrigo Simonini Delfino

Efetividade da Escetamina Subcutânea no Tratamento de Episódios Depressivos Unipolares e Bipolares Resistentes ao Tratamento

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

São Paulo

2026

Rodrigo Simonini Delfino

Efetividade da Escetamina Subcutânea no Tratamento de Episódios Depressivos Unipolares e Bipolares Resistentes ao Tratamento

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador:

Prof. Dr. Acioly Luiz Tavares de Lacerda

São Paulo

2026

Delfino, Rodrigo Simonini

Efetividade da Escetamina Subcutânea no Tratamento de Episódios Depressivos Unipolares e Bipolares Resistentes ao Tratamento/ Rodrigo Simonini Delfino - São Paulo, 2026.

x, 80f.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Psicologia Médica.

Título em Inglês: Effectiveness of Subcutaneous Esketamine on the Treatment of Treatment-Resistant Unipolar and Bipolar Depressive Episodes

1. Cetamina 2. Depressão 3. Transtorno bipolar 4. Depressão resistente ao tratamento 5. Antagonistas NMDA.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA E PSICOLOGIA MÉDICA

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Sérgio Baxter Andreoli

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Profa. Dra. Sheila Cavalcante Caetano

Rodrigo Simonini Delfino

Efetividade da Escetamina Subcutânea no Tratamento de Episódios Depressivos Unipolares e Bipolares Resistentes ao Tratamento

Banca examinadora:

Prof. Dr. Acioly Luiz Tavares de Lacerda

Profª. Drª. Alexandrina Maria Augusto Da Silva Meleiro

Profª. Drª. Andrea de Abreu Feijó de Mello

Prof. Dr. Lucas de Castro Quarantini

Prof. Dr. José Alberto del Porto

Suplente:

Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecilio Hallak

Prof. Dr. José Alexandre Crippa

AGRADECIMENTOS

Aos familiares e amigos pelo apoio durante todo o processo.

Aos colegas do PRODAF pelo inestimável companheirismo e por tornarem o ambiente de trabalho sempre tão estimulante e agradável.

Aos pacientes pela colaboração durante todas as etapas do estudo.

A todos os mestres do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo que são constante fonte de inspiração na busca do conhecimento e no cuidado com o próximo.

Ao prof. Dr. Acioly Luiz Tavares de Lacerda por toda orientação, atenção e incentivo ao longo dos anos.

RESUMO

Introdução: A descoberta dos efeitos antidepressivos rápidos da cetamina e sua eficácia na depressão resistente ao tratamento (DRT) representam um dos maiores avanços na psiquiatria moderna; no entanto, a complexidade procedimental e os custos da administração intravenosa ou intranasal limitam sua acessibilidade. A via subcutânea (SC) surgiu como uma alternativa escalável e segura, particularmente adequada para ambientes com recursos limitados. Embora uma grande proporção de pacientes com DRT possua um diagnóstico bipolar subjacente, pacientes com depressão bipolar são frequentemente excluídos desses tratamentos devido a preocupações relacionadas à virada maníaca ou desestabilização do humor. Este estudo avaliou comparativamente a efetividade e a segurança no mundo real da escetamina SC na DRT unipolar e bipolar.

Métodos: Este estudo de mundo-real analisou 170 pacientes (116 com depressão unipolar e 54, bipolar) tratados em uma Clínica de Escetamina vinculada a universidade. Todos preencheram critérios para um Episódio Depressivo Maior (unipolar ou bipolar) resistente ao tratamento, definido como falha de resposta a 2 tratamentos farmacológicos para o episódio atual. Aos pacientes bipolares foi requerido uso concomitante de estabilizadores de humor, e aos unipolares, de pelo menos um antidepressivo. Pacientes em estados mistos não foram elegíveis. O protocolo consistiu em 6 injeções SC realizadas uma vez por semana de escetamina (0,5–1 mg/kg) como terapia adjuvante. A gravidade da depressão foi avaliada pela Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) pré-tratamento e 7 dias após cada aplicação, enquanto os sintomas maníacos foram monitorados pela Young Mania Rating Scale (YMRS). O desfecho primário foi a mudança nos escores da MADRS entre grupos. Desfechos secundários incluíram taxas de resposta e remissão, e variação de sintomas maníacos ao longo do tratamento. As análises incluíram ANOVA de medidas repetidas e modelos de regressão ajustados para características sociodemográficas e clínicas, e grau de resistência ao tratamento avaliado pelo Maudsley Staging Method (MSM).

Resultados: Ambos os grupos demonstraram reduções significativas nos escores da MADRS ($F = 290,7$; $p < 0,001$), sem diferença entre pacientes unipolares e bipolares ($F = 1,1$; $p = 0,288$). As taxas gerais de resposta e remissão foram de 51,2% e 29,4%, respectivamente. A resistência ao tratamento, medida pelos escores da MSM, foi preditor negativo de resposta ($p = 0,004$) e remissão ($p = 0,002$). Não foi observado aumento nos sintomas maníacos avaliados pela YMRS ($F = 1,56$; $p = 0,157$). Uma trajetória de resposta dicotômica foi evidenciada, com os respondedores apresentando melhora progressiva com o tratamento continuado, e não respondedores atingindo um platô após a segunda administração. Nenhum caso de abuso ou dependência deas escetamina foi identificado.

Conclusões: Estes achados sugerem que a escetamina subcutânea pode ser uma opção de tratamento viável tanto para a DRT unipolar quanto bipolar. Não foi observado aumento nos sintomas maníacos em pacientes bipolares tratados com estabilizadores de humor. Embora estudos controlados sejam necessários para confirmar estes achados, nossos resultados não apoiam a restrição do acesso à escetamina com base apenas na categoria diagnóstica, e destacam o potencial da via subcutânea para a ampliação da oferta do tratamento, particularmente em ambientes com recursos limitados.

Palavras-chave: cetamina, Transtorno depressivo maior, Transtorno bipolar, Depressão resistente ao tratamento, Antagonistas NMDA.

ABSTRACT

Background: The discovery of ketamine's rapid-acting antidepressant effects and its effectiveness in treatment-resistant depression (TRD) represents one of the greatest advances in modern psychiatry, yet the procedural complexity and cost of intravenous or intranasal administration limit broad accessibility. The subcutaneous (SC) route has emerged as a scalable and safe alternative, particularly suitable for settings with limited resources. Although a large proportion of patients with TRD possess an underlying bipolar diagnosis, patients with bipolar depression are frequently excluded from such treatments due to concerns regarding affective switching or mood destabilization. This study aimed to assess comparatively the real-world effectiveness and safety of SC esketamine for treatment-resistant unipolar and bipolar depression.

Methods: This real-world study analyzed 170 patients (116 with unipolar and 54 with bipolar depression) treated at a university-affiliated Esketamine Clinic . All participants met criteria for a treatment-resistant Major Depressive Episode (unipolar or bipolar), defined as failure to respond to 2 pharmacological treatments for the current episode. For patients with bipolar disorder, concomitant use of mood stabilizers was required, and for those with unipolar depression, at least one antidepressant was required. Patients in mixed states were not eligible. The protocol consisted of 6 SC esketamine injections delivered once a week (0.5–1 mg/kg) as adjunctive therapy. Depression severity was assessed using the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) at baseline and 7 days after each infusion, while manic symptoms were monitored using the Young Mania Rating Scale (YMRS). The primary outcome was change in MADRS scores between groups. Secondary outcomes included response and remission rates, and manic symptoms variation during treatment. Statistical analyses included repeated-measures ANOVA for efficacy analyses and regression models controlling for baseline sociodemographic and clinical characteristics and degree of treatment resistance assessed by the Maudsley Staging Method (MSM).

Results: Both groups demonstrated significant reductions in MADRS scores ($F = 290.7$; $p < .001$), with no difference between unipolar and bipolar patients ($F = 1.1$; $p = .288$). General response and remission rates were 51.2% and 29.4%, respectively. Treatment resistance, measured by Maudsley Staging Method, was a negative predictor of response ($p = .004$) and remission ($p = .002$). No increase in manic symptoms assessed by YMRS scores ($F = 1,56$; $p = 0,157$) was observed. A dichotomous response trajectory emerged, with responders showing progressive improvement with ongoing treatment and non-responders plateauing after the second administration. No cases of ketamine abuse or dependence were identified.

Conclusions: These findings suggest that subcutaneous esketamine may be a viable treatment option for both unipolar and bipolar treatment-resistant depression. No increase in manic symptoms was observed in bipolar patients treated with mood stabilizers. While further controlled studies are needed, our

results do not support restricting access to esketamine based solely on diagnostic subtype and highlight the potential of the subcutaneous route for broader use in clinical settings, particularly those with limited resources.

Keywords: ketamine, Major depressive disorder, Bipolar disorder, Treatment-resistant depression, NMDA antagonists

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....v

RESUMO.....vi

ABSTRACT.....viii

1. INTRODUÇÃO.....1

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....10

3. OBJETIVOS.....12

4. METODOLOGIA.....14

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....18

6. RECURSOS.....20

7. RESULTADOS.....22

8. DISCUSSÃO.....47

9. CONCLUSÃO.....52

10. REFERÊNCIAS.....57

11. ANEXOS.....61

1. INTRODUÇÃO

1.1 Panorama Geral

Segundo a OMS, a depressão é hoje a principal causa de incapacidade no mundo (OMS, 2017). A depressão é um transtorno psiquiátrico altamente prevalente, afeta em torno de 16,2% da população no decorrer da vida (Kessler et al. 2003), e as taxas de prevalência de depressão vêm aumentando substancialmente ao longo das décadas, com um aumento estimado em 18% entre 2005 e 2015. (OMS, 2017). As opções para tratamento da depressão são limitadas, e ao redor de um terço dos pacientes não alcança remissão de sintomas com os tratamentos convencionais (Rush et al., 2006).

O Transtorno Bipolar (TB) tipos 1 e 2 afetam em torno de 2% da população mundial, e formas subclínicas, outros 2% (Merikangas et al., 2007). É uma condição que gera prejuízos socioeconômicos importantes: os custos anuais diretos e indiretos gerados pela doença foram estimados em 151 bilhões de dólares apenas nos EUA (Dilsaver, 2009). Assim como ocorre na depressão unipolar, as estratégias para tratamento do transtorno bipolar são hoje insuficientes para trazer plena recuperação sintomática e funcional para uma grande parcela dos indivíduos acometidos. A literatura aponta que mesmo em situações ideais, os tratamentos atuais não são capazes de reduzir a carga da doença em mais de 40% (Andrews et al., 2004). A maior parte do impacto funcional e em qualidade de vida do TB vem dos episódios depressivos (Simon et al, 2007, Van Rheenen e Rossel, 2014), o que é em parte explicado pelo fato de que a maior parte do tempo de doença ativa de indivíduos com TB é tomada por episódios depressivos em comparação a episódios de polaridade maníaca: uma proporção de 3:1 no TB I e 37:1 no TB II (Judd et al., 2002, Judd et al., 2005).

A descoberta do rápido efeito antidepressivo da cetamina em 2000 (Berman et al, 2000) foi um importante marco na psiquiatria contemporânea, e o estudo da cetamina no tratamento de episódios depressivos vem ganhando corpo de uma maneira muito significativa nos últimos anos, tendo sua eficácia reconhecida em quadros depressivos unipolares e bipolares, tanto em quadros iniciais, como também em casos refratários (Fond et al. 2014). Seu uso no tratamento de quadros depressivos é amplamente aceito, tendo sua eficácia sido comprovada por diversas

metanálises, (Kryst et al., 2020, McGirr et al., 2015, Xu et al., 2016, Fond et al., 2014). É considerada a maior descoberta em transtornos de humor em meio século (Duman e Aghajanian, 2012). Recentemente a principal guideline para tratamento de transtornos de humor, a CANMAT, passou a endossar o uso da cetamina racêmica no tratamento da depressão resistente (Swainson et al., 2021).

1.2 Características farmacológicas da cetamina e escetamina

A cetamina é uma mistura racêmica de seus dois enantiômeros a arcetamina (enantiômero R) e a escetamina (enantiômero S). A escetamina é classicamente descrita como possuidora de um melhor perfil de tolerabilidade em comparação à cetamina racêmica (White et al., 1980, White et al., 1985), e possui uma potência de ligação a receptores NMDA 4 vezes maior que a arcetamina (Oye et al., 1992). Tais características levaram à realização de grandes estudos (Zheng et al., 2020), que culminaram na aprovação da escetamina, pela via intranasal, para tratamento de depressão resistente pelo FDA e pela ANVISA. Não há, porém, consenso na literatura quanto à superioridade da forma racêmica da cetamina ou de seus enantiômeros no tratamento da depressão. O único ensaio clínico randomizado head-to-head entre escetamina e cetamina para depressão resistente (ambas utilizando a via endovenosa) não demonstrou diferença estatística entre as substâncias (Correia-Melo et al., 2019). Mundialmente, a cetamina racêmica é usada majoritariamente por via endovenosa e a escetamina, por via intranasal – por se tratar de produto patenteado e comercializado para fins unicamente psiquiátricos. Estudos observacionais comparando os desfechos de pacientes de mesmos centros de tratamento, tratados com cetamina endovenosa ou escetamina intranasal (Singh et al., 2023; Nikayin et al., 2022), apontam para uma eficácia primária ao final do tratamento estatisticamente semelhante entre as intervenções, com certos desfechos secundários favorecendo a cetamina endovenosa, como principalmente, uma eficácia mais rápida e um número menor de sessões necessárias para se atingir resposta terapêutica – o que é uma trajetória plausível, considerando a maior biodisponibilidade da via endovenosa em relação à intranasal (McIntyre et al., 2021). Um estudo em fase inicial conduzido pela universidade de Yale se propõe a trazer uma resposta mais definitiva para esta questão: se tratará de um ensaio clínico randomizado comparativo direto (head-to-head) entre cetamina endovenosa e escetamina intranasal, que incluirá 400 pacientes

com DRT. Tal estudo, de acordo com últimas informações disponíveis publicamente, se encontra ainda em fase de recrutamento (Garder, 2025).

Vários processos foram propostos e parecem estar envolvidos no mecanismo de ação pelo qual a cetamina exerce seu efeito antidepressivo (Murrough, 2017), e envolvem uma complexa cascata de neurotransmissão.

A cetamina bloqueia os receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) dos interneurônios de Ácido Gama-aminobutírico (GABA), reduzindo a excitabilidade desses interneurônios inibitórios e, portanto, desinibindo os neurônios glutamatérgicos pré-sinápticos, no córtex pré-frontal. A liberação do glutamato, então, ativa os receptores pós-sinápticos α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiônico (AMPARs), despolarizando suas membranas, e permitindo o influxo de cálcio através de canais de cálcio dependentes de voltagem ativados (VGCC), liberando BDNF de vesículas sinápticas. O BNDF liberado no espaço sináptico, por sua vez, ativa o receptor da tropomiosina-quinase-B (TrkB), desencadeando cascatas de sinalização através da quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e proteína quinase B (PKB/Akt) (Scheuing et al., 2015) Essas 2 cascatas promovem a suprarregulação de mTOR, que por sua vez estimula as taxas de tradução de dendritos e espinhos, resultando na síntese de proteínas e plasticidade sináptica (Zhou et al., 2014).

Na prática clínica o uso da cetamina e escetamina vem cada vez mais ganhando espaço, passando de uma terapia inicialmente experimental, para hoje contar com aprovação de agências reguladoras (escetamina intranasal) e suporte por guidelines internacionais (Swainson, 2021). Ainda mais recentemente, um painel composto por grande parte dos maiores pesquisadores mundiais em transtornos de humor publicou recomendações práticas para o tratamento com cetamina e escetamina para depressão resistente (McIntyre et al., 2021), sendo que os principais pontos consensualmente levantados incluem: a evidência para o seu efeito antidepressivo de início rápido (1-2 dias); a maior evidência para via de administração intravenosa para cetamina racêmica e intranasal para escetamina; a eficácia, segurança e tolerabilidade demonstradas para até 1 ano de tratamento com escetamina intranasal – e dados insuficientes de longo-prazo para cetamina intravenosa. É importante ressaltar que apesar que embora a maior parte dos ensaios clínicos com cetamina intravenosa demonstre efeito antidepressivo expressivo, um

importante estudo recente controlado por placebo ativo (midazolam) não evidenciou superioridade clara em relação ao comparador (Jelovac et al., 2025). Questionamentos sobre o artigo incluem o fato que se tratou de estudo realizado com pacientes internados e observado um efeito placebo extremamente forte (uma queda de aproximadamente 65% dos escores da MADRS no grupo placebo, um valor muito mais alto que o esperado para uma população com DRT), que pode ter limitado a capacidade de diferenciação entre grupo ativo e controle. Apesar disso, tais achados reforçam a necessidade de ensaios metodologicamente rigorosos e de avaliação crítica dos efeitos antidepressivos atribuídos à cetamina.

Muitas questões relativas ao papel da cetamina e escetamina no tratamento psiquiátrico, porém, permanecem ainda em aberto (McIntyre, 2021), dentre elas, questões relativas às vias de administração. Apesar que a maior parte dos estudos com cetamina em quadros depressivos utilize a via endovenosa (Kryst, 2020), e os estudos com escetamina, a via intranasal (Zheng, 2020), ainda não há consenso sobre qual seria a via preferencial para administração.

1.3 A via subcutânea de administração de cetamina

A via subcutânea vem sendo estudada e trazendo resultados positivos de eficácia e tolerabilidade (Cavenaghi et al., 2021). Dados preliminares sugerem que a via subcutânea pode possuir um perfil de tolerabilidade superior à via endovenosa ou intramuscular (Loo et al., 2016), porém estes dados ainda precisam ser confirmados em estudos maiores (McIntyre et al., 2021). A via subcutânea foi a adotada em nosso serviço pois além dos referidos dados preliminares sugestivos de um melhor perfil de tolerabilidade, demanda um procedimento de menor complexidade, uma vez que elimina a necessidade de recursos como bomba de infusão, anestesista, necessidade de punção venosa e assim permite uma redução importante de custos com material de consumo e recursos humanos.

O maior estudo randomizado controlado por placebo realizado sobre a eficácia e segurança do tratamento com uso de cetamina subcutânea para depressão resistente foi publicado por Collen Loo e colaboradores (Collen Loo, 2023). O estudo incluiu 174 pacientes, divididos em duas coortes que se utilizaram de protocolos de tratamento diferentes: uma primeira coorte com 68 pacientes utilizou uma dose fixa de cetamina subcutânea: 0,5mg/kg, e uma segunda coorte com 104 pacientes, que

receberam doses flexíveis entre 0,5 a 0,9mg/kg. O tratamento com cetamina subcutânea foi eficaz na coorte 2, mas não na coorte 1, evidenciando a superioridade do protocolo de doses flexíveis mais altas que 0,5mg/kg para a via subcutânea da cetamina. Ambos os grupos receberam 8 infusões subcutâneas duas vezes por semana, sendo que os grupos controles receberam infusões de midazolam: o padrão metodológico mais rígido e apropriado para o emprego em grupos controles de ensaios clínicos com cetamina, uma vez que mimetiza os efeitos colaterais da cetamina, reduzindo o risco de desmascaramento funcional, em comparação ao uso de placebo inerte como soro fisiológico (Wilkinson et al., 2019).

Como a cetamina e escetamina exercem efeitos antidepressivos por mecanismos únicos e inovadores dentro da farmacopeia psiquiátrica, fazem-se necessários estudos que avaliem de forma detalhada e específica o perfil clínico destas substâncias, uma vez que até antes da descoberta de seus efeitos antidepressivos, virtualmente tudo que se conhecia sobre prognóstico e perfil de resposta clínica com o tratamento psicofarmacológico, derivava de tratamentos de base monoaminérgica (Sanacora et al., 2012). Nesse contexto, estudos que exploram os domínios psicopatológicos nos quais a cetamina atua de maneira mais específica ressaltam seus efeitos dentro dos campos da anedonia, suicidalidade, cognição e funcionalidade (Jawad et al., 2023).

1.4 Estudos Comparativos Diretos (head-to-head)

Ensaios clínicos randomizados head-to-head são de extrema importância para a determinação de eficácia e segurança comparativa de intervenções novas em relação a outras já estabelecidas na prática clínica. Reif e colaboradores (Reif et al, 2023), conduziram um grande estudo multicêntrico financiado pela indústria farmacêutica com 676 participantes com pacientes com depressão resistente, em que os pacientes foram randomizados para receberem escetamina intranasal 56 a 84mg ou quetiapina 150 a 300mg de maneira adjuntiva ao tratamento em curso. Neste estudo o tratamento com escetamina intranasal foi mais eficaz que o tratamento com quetiapina no número de pacientes que alcançou remissão com o tratamento (desfecho primário), e na prevenção a recaída em pacientes que alcançaram a remissão.

De grande interesse para a psiquiatria clínica é a avaliação comparativa da eficácia do tratamento com cetamina em relação a eletroconvulsoterapia: historicamente entendida como o tratamento mais eficaz para depressão (UK ECT Review Group, 2003). Atualmente há dois ensaios head-to-head randomizados entre cetamina endovenosa e ECT, que apontam para resultados inicialmente conflitantes, mas possíveis de compreensão através de uma análise crítica dos dados.

O maior estudo no tema, denominado ELEKT-D Trial, foi publicado no New England Journal of Medicine (Anand et al., 2023). O estudo contou com 403 pacientes com DRT não-psicótica randomizados para receberem tratamento ambulatorial com cetamina endovenosa (0,5 a 0,75mg/kg, duas vezes por semana) ou ECT (unilateral, três vezes por semana), tratados em grandes centros clínicos dos EUA, como o John Hopkins Medical Institute e a Universidade de Yale. O estudo foi desenhado para um protocolo de não-inferioridade da cetamina em relação à ECT. Segundo os autores, uma não-inferioridade da cetamina endovenosa em relação à ECT a elevaria ao posto de estratégia de eleição para depressão resistente, devido se tratar de um tratamento com melhor tolerabilidade que a ECT, uma vez que não se associa a efeitos colaterais cognitivos (Kumpf et al. 2025) . O desfecho primário – o número de pacientes que alcançou remissão com o tratamento – constatou a não inferioridade da cetamina: no caso o resultado foi inclusive numericamente superior para a cetamina em relação à ECT (55% de remissão para o grupo cetamina e 41% para a ECT).

Apesar da robustez do estudo ELEKT-D, faz-se necessário também se considerar os resultados do segundo maior estudo head-to-head entre cetamina e ECT para depressão resistente: O KetECT Trial (Ekstrand et al., 2022) foi realizado com 186 pacientes internados por depressão, e comparou o efeito de cetamina intravenosa a 0,5mg/kg, a ECT bilateral, ambas realizadas 3 vezes por semana por até 12 sessões. Interessantemente, os resultados acharam foram opostos ao ELEKT-D: 63% de remissão no grupo ECT, e 46% no grupo cetamina, tendo ficada demonstrada a superioridade para a ECT.

Estes achados, aparentemente contraditórios, vem sendo amplamente discutidos no meio científico e clínico, e são passíveis de interpretações conciliativas à luz do conhecimento científico vigente (Mathew et al,, 2023). Relativamente à técnica utilizada, o estudo cujos resultados favoreceram a ECT, empregou ECT bilateral por até 12 sessões; e o que favoreceu a cetamina, ECT unilateral por 9 sessões. Existe evidência na literatura que aponta para que a ECT unilateral pode ter uma eficácia mais lenta que a bilateral (Kellner et al., 2010), e, considerando o número

reduzido de sessões de ECT no estudo que favoreceu a cetamina, críticas foram feitas, pontuando que o tratamento de ECT realizado pode ter sido subótimo. Os autores do estudos ELEKT-D explicam em seu estudo que a escolha por ECT unilateral se fez por ela ser a modalidade de escolha para casos ambulatoriais (Anand et al., 2023) .

As características clínicas da população dos estudos também foram diferentes: enquanto o ELEKT-D foi realizado com pacientes ambulatoriais e excluiu pacientes com depressão psicótica, o KETEct foi realizado apenas com pacientes internados e incluiu pacientes com depressão psicótica - uma condição em que a ECT demonstra suas melhores taxas de eficácia (Van Dierman et al., 2018). A idade média dos participantes, particularmente os tratados com cetamina, também foi algo diferente: 46 no ELEKT-D e 55 no KETEct. Apesar de poder parecer pouco, esta diferença pode ter implicações clínicas, pois os próprios achados do KETEct trial mostraram que “ter mais de 50 anos aumentou a chance de se alcançar remissão entre os pacientes tratados com ECT, e diminuiu a chance de remissão entre os que receberam cetamina.” Esta mediação da idade na reposta a ECT e não-resposta a cetamina está em consonância com o corpo de evidências da literatura atual (Mathew et al., 2023).

É possível, em suma, realizar uma análise compreensiva das principais evidências de superioridade comparativa entre cetamina e ECT no tratamento da DRT: cetamina parece ser um tratamento mais eficaz para pacientes mais jovens, ambulatoriais, com depressão não-psicótica, e a ECT, principalmente se realizada bilateralmente, mais eficaz para paciente com idade mais avançada, internados, com depressão não psicótica ou psicótica.

Em uma outra análise dos dados apresentados, realizada por Joshua Rosenblat e Roger McIntyre - duas das principais autoridades em transtornos de humor da atualidade - os autores pontuam que “A demonstração de superioridade a quetiapina, e não-inferioridade a ECT, sugere que a cetamina pode ser a intervenção mais efetiva para depressão resistente atualmente disponível” (Rosenblat e McIntyre, 2023).

1.5 Contribuições do PRODAF-UNIFESP no estudo da escetamina

A segurança cardiovascular da escetamina subcutânea foi demonstrada em estudo realizado na Clínica de Cetamina do PRODAF-UNIFESP, que analisou 394 infusões em um cenário de mundo real. Não foram observados eventos

cardiovasculares sérios e a elevação transitória média da pressão arterial sistólica foi inferior a 5 mmHg (Del Sant et al, 2020).

Em um estudo bicêntrico: o PRODAF-UNIFESP juntamente à Universidade Federal da Bahia conduziram o único ensaio clínico randomizado duplo-cego head-to-head entre cetamina racêmica e escetamina no tratamento da DRT (Correia-Melo, 2020). O estudo, realizado com dose única endovenosa, demonstrou a não-inferioridade da escetamina a 0,25mg/kg, frente a 0,5mg/kg da cetamina racêmica. Tal estudo apontou, porém, para uma tendência de duração de efeito algo maior para a forma racêmica após 7 dias da aplicação – apesar de tal efeito não ter alcançado significância estatística. Ainda ficam em aberto algumas questões: se em doses iguais, a escetamina poderia ter uma eficácia superior ou mais durável, do que o observado no estudo, e se com a repetição de doses, um padrão diferente do observado com a dose único poderia surgir.

Outros perfis clínicos da escetamina subcutânea, publicados pela Clínica de Cetamina do PRODAF-UNIFESP ao longo dos últimos anos foram: seu efeito na suicidalidade: marcado por uma redução rápida de ideação suicida tanto em pacientes unipolares quanto bipolares (Surjan et al., 2022); o impacto do grau de resistência ao tratamento individual como preditor de má-resposta ao tratamento com escetamina (Lucchese et al., 2021); a probabilidade de alcance de resposta terapêutica com cada infusão de escetamina subcutânea – calculada em 17,3% a cada infusão (Fava et al, 2021); o perfil heterogêneo das trajetórias sintomáticas com o tratamento com escetamina subcutânea, ficando demonstrado que os pacientes que apresentam melhora precoce de sintomas (24h pós primeira infusão) apresentam a melhor trajetória com a repetição de infusões (Barbosa et al., 2021); e a ausência do impacto do histórico de trauma na infância como fator de mau prognóstico com o tratamento com escetamina subcutânea (Magalhães et al., 2021).

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Quadros depressivos, particularmente os resistentes ao tratamento, configuram entre os principais desafios de saúde pública contemporâneos (World Health Organization, 2017). A cetamina e seu enantiômero S, a escetamina, vêm se consolidando na literatura como uma das principais estratégias no tratamento destes casos. Alguns pontos desta modalidade de tratamento, porém, ainda não estão completamente esclarecidos, como a eficácia de vias alternativas, e sua eficácia e segurança na depressão bipolar. O FDA e a ANVISA já aprovam o uso da escetamina por via intranasal, e guidelines e consensos internacionais (Swainson et al., 2021, McIntyre et al., 2021) indicam o uso da cetamina racêmica por via endovenosa. As evidências de utilidade clínica da via subcutânea vêm crescendo na literatura, e ganhado força com a publicação de estudo de fase 3 positivo para cetamina subcutânea na DRT (Loo et al., 2023). Por demandar um procedimento de complexidade e custos reduzidos, ela possibilita a implementação e oferta do tratamento a um número maior de serviços de saúde, com a possibilidade de tratar mais pacientes por unidade de tempo, e a um menor custo.

A presença de um diagnóstico subjacente de transtorno bipolar é amplamente reconhecida como uma das principais causas de falhas de resposta no tratamento da depressão (Yatham et al., 2018), e a depressão resistente bipolar é hoje uma das condições clínicas na psiquiatria com estratégias terapêuticas mais limitadas (Vieta et al., 2025). Apesar disso, pacientes bipolares frequentemente são excluídos de estudos com cetamina e escetamina devido a receios quanto a potenciais riscos de viradas maníacas. De fato, a única aprovação de FDA e ANVISA para cetamina/escetamina na psiquiatria é para a escetamina intranasal para depressão resistente unipolar, exclusivamente.

Os objetivos principais deste estudo são avaliar a eficácia de mundo-real da escetamina subcutânea no tratamento da DRT, e especificamente, avaliar a eficácia comparativa da escetamina subcutânea na depressão unipolar e bipolar.

3. OBJETIVOS

3.1) Objetivo Geral

Avaliar comparativamente a eficácia de doses múltiplas de escetamina subcutânea no tratamento da depressão resistente em pacientes unipolares e bipolares.

3.2) Objetivos Específicos

I. Comparar o efeito antidepressivo do tratamento com escetamina subcutânea em pacientes com depressão unipolar vs. depressão bipolar

II. Analisar a redução percentual da MADRS na amostra total, avaliando a eficácia de mundo-real da escetamina subcutânea nesta população.

III. Avaliar a porcentagem de pacientes que alcançarão critérios para resposta (redução de pelo menos 50% do escore inicial da escala MADRS) e remissão (escore da MADRS ao final do tratamento menor ou igual a 10).

IV. Avaliar a relação do efeito antidepressivo da escetamina subcutânea com as características sociodemográficas e clínicas desta população, procurando por preditores de resposta.

V. Avaliar o efeito das infusões de escetamina subcutânea na redução da anedonia, medida pelo item 8 da escala MADRS

VI. Avaliar o nível basal de sintomas depressivos como um fator preditor de resposta à escetamina.

VII. Avaliar a segurança da escetamina subcutânea na variação de sintomas maníacos medidos pela YMRS.

VIII. Avaliar a possibilidade de alteração da probabilidade de resposta quando estratificada por sexo e idade.

4. METODOLOGIA

Os dois artigos apresentados nessa tese derivam do mesmo protocolo de tratamento, e avaliaram desfechos diferentes, que serão descritos nessa seção.

Foram avaliados dados de pacientes tratados na Clínica de Cetamina do Programa de Doenças Afetivas (PRODAF) do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de Episódio Depressivo Maior, unipolar e bipolar, realizado através da escala MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) (Sheehan 1998), usando os critérios do DSM-IV. Uma pontuação ≥ 25 na escala MADRS (Montgomery-Åsberg Depresion Rating Scale) (Montgomery e Åsberg, 1979) para inclusão no estudo, assim como ter tido pelo menos duas falhas de tratamentos farmacológicos no episódio depressivo atual.

População

I. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes de 18 a 75 anos de idade, encaminhados para a Clínica de Cetamina da PRODAF-UNIFESP, com diagnóstico de episódio depressivo maior e transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo, resistentes ao tratamento, confirmado pela MINI-Plus (Mini International Neuropsychiatric Interview) (Sheehan 1998), aplicada por avaliadores experientes. Para ser incluído no protocolo de tratamento, o paciente deve ter apresentado escore total inicial da MADRS ≥ 25.

II. Critérios de exclusão

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados: história de infarto agudo do miocárdio nos últimos 6 meses, acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses, arritmia cardíaca descompensada, hipertensão arterial descompensada, porfiria, alergia à cetamina, ser portador de esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo ou de transtorno psiquiátrico secundário a doença física, história de abuso ou dependência de cetamina e participantes que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e/ou que não aceitem participar de qualquer fase do estudo.

Desenho

O desenho do estudo é o de um ensaio clínico aberto de mundo-real, realizado com pacientes tratados na Clínica de Cetamina do Programa de Doenças Afetivas (PRODAF) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

O protocolo consiste em administração de escetamina por injeção subcutânea como tratamento adjuvante em associação ao tratamento utilizado pelo paciente (add-on). O procedimento é realizado nas dependências da clínica de cetamina do PRODAF-UNIFESP. A dose administrada é de 0,5 a 1mg/kg através de injeção subcutânea semanal, durante 6 a 8 semanas consecutivas. No que se refere à escolha da dose dentro da faixa terapêutica estabelecida (0,5 a 1mg/kg) evoluiu ao longo do estudo. Até 2021 foi utilizado um protocolo de escalonamento de dose guiado por resposta sintomática: A dose inicial administrada de escetamina era de 0,5mg/kg para todos, e escalonamento da dose (para 0,75 até 1,0 mg/kg), era indicado ao longo da série de infusões para os pacientes que não alcançassem redução de pelo menos 50% nos pontos na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), na avaliação de 24 horas após as infusões. Mais recentemente, após novos estudos terem calculado a biodisponibilidade da cetamina subcutânea em 66% (Loo et al. 2023), o protocolo foi modificado para uma dose alvo de 0,75mg/kg, o que corresponderia a uma dose equivalente de 0,5mg/kg por via endovenosa. Os pacientes permanecem no serviço durante 2 horas a partir da infusão de escetamina. Durante esse período, a pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca (FC) são medidas imediatamente antes da infusão e a cada 15 minutos até completarem 120 minutos de observação. Baseado no julgamento clínico que compreende: resolução da dissociação, ausência de sedação importante, ausência de outros efeitos colaterais importantes, após 2 horas da infusão o paciente recebe alta, sempre na presença de um acompanhante.

Instrumentos

Os participantes incluídos no estudo serão avaliados através dos seguintes instrumentos:

I. Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979): será utilizada como critério de inclusão (MADRS > 25) e como medida de eficácia. A MADRS é aplicada, através de avaliação

presencial, imediatamente antes de cada infusão de escetamina e com 24 e 72 horas após o procedimento através de contato telefônico. Será considerada remissão um escore total da MADRS < 10; será considerada resposta uma redução > 50% dos escores iniciais da MADRS; será considerada ausência de resposta (não respondedor) uma redução < 50% dos escores iniciais da MADRS.

II. MINI-PLUS (Amorim, 2000): Entrevista diagnóstica padronizada breve para gerar diagnóstico psiquiátrico com base nos critérios do DSM-IV.

III. Questionário de Dados Sociodemográficos e Clínicos: inclui dados sociodemográficos e clínicos, antecedentes pessoais e familiares, medicamentos utilizados, abuso de álcool e substâncias atual e pregresso, incluindo história de uso de opiáceos e benzodiazepínicos, tempo de doença e incapacitação.

IV. Maudsley Staging Method (MSM) (Fekadu 2009): Instrumento utilizado para quantificar o grau de resistência ao tratamento de quadros depressivos, é aplicado no início do tratamento

V. Young Mania Rating Scale (YMRS): para avaliar sintomas de mania/hipomania iniciais ou que emerjam durante o tratamento. A YMRS será aplicada nos mesmos tempos da MADRS.

Desfechos:

Estudo 1: Foram analisados dados dos primeiros 70 pacientes tratados pela Cínica de Cetamina do PRODAF-UNIFESP que preencheram os critérios de inclusão pré-determinados.
A medida de desfecho primário foi a análise do item 8 (incapacidade de sentir) da escala MADRS para avaliação da anedonia durante o curso do tratamento, avaliada de maneira comparativa entre pacientes unipolares e bipolares.
O estudo também foi inicialmente desenhado para utilizar também uma escala específica para anedonia, a Snaith-Hamilton Pleasure Scale. Porém, devido a um problema com a tradução da versão brasileira da escala, tais dados não foram passíveis de serem utilizados, sendo mantido a análise do item 8 da MADRS.

Estudo 2: Foram avaliados dados de pacientes consecutivos tratados pela Clínica de Cetamina do PRODAF-UNIFESP que preencheram os critérios de inclusão pré-determinados, compreendendo 170 pacientes.
A medida de desfecho primário foi a variação dos escores da escala MADRS durante o curso do tratamento, avaliada de maneira comparativa entre pacientes unipolares e bipolares.
Desfechos secundários incluíram a variação dos escores da escala YMRS de mania ao longo do tratamento; probabilidade de resposta, definida como redução de ao menos 50% dos escores basais da MADRS; análise de predição de resposta através de correlação de probabilidade de resposta com fatores sociodemográficos e clínicos individuais.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) (CAAE: 0324518.0.0000.5505, número do parecer: 3.115.329) atendendo às Diretrizes e Normas da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde. Todos os procedimentos foram e serão realizados de acordo com a International Conference on Harmonization of Good Clinical Practice e a Declaração de Helsinki de 1964, revisada em 2013, sobre Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.

6. RECURSOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

7. RESULTADOS

Os resultados desta tese compõem-se de dois artigos, derivados do mesmo protocolo.

O artigo 1 trata da avaliação da eficácia comparativa da escetamina subcutânea na redução da anedonia em pacientes em depressão unipolar e bipolar, analisando dados de pacientes tratados pela Clínica de Cetamina do PRODAF-UNIFESP entre 2017 e 2018. O artigo foi publicado no *Journal of Affective Disorders*, edição 278, de 1 de Janeiro de 2021, pgs 515-518, disponível em https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.056. Na data de submissão dessa tese o artigo conta com 51 citações em periódicos indexados.

O artigo 2, o artigo principal da tese, trata da avaliação da eficácia comparativa antidepressiva da escetamina subcutânea no tratamento dos episódios depressivos unipolares e bipolares resistentes ao tratamento. Este artigo contempla os achados gerais da tese, e compreende os pacientes tratados pela Clínica de Cetamina do PRODAF-UNIFESP entre 2017 e 2023. Este artigo está em processo de revisão por pares na revista Bipolar Disorders. Será apresentado aqui o manuscrito do artigo. Os dados foram apresentados previamente no II Encontro Nacional de Pós-graduação em Psiquiatria, realizado no Instituto de Psiquiatria da FMUSP, 2024, recebendo prêmio de primeiro lugar na categoria doutorado. Os resultados também foram apresentados no congresso do European College of Neuropsychopharmacology, 2025, Amsterdã.

7.1) Artigo 1

Comparative Effectiveness of Esketamine in the Treatment of Anhedonia in Bipolar and Unipolar Depression

Rodrigo Simonini Delfino[a], José Alberto Del-Porto[a], Juliana Surjan[a], Eduardo Magalhães[b], Lorena Catarina Del Sant[b], Ana Cecílica Lucchese[b], Marco Aurélio Tuena[b], Carolina Nakahira[b], Victor Augusto Rodoalho Fava[b], Matheus Souza Steglich[a], Matheus Ghossain Barbosa[b], Luciana Maria Sarin[b], Acioly Luiz Tavares Lacerda[a,c,d,*]

[a] PRODAF – Programa de Transtornos Afetivos, Department of Psychiatry, Federal University of Sao Paulo, Rua Major Maragliano, 241. Vila Mariana, Sao Paulo 04017-
030, Brazil
[b] Department of Psychiatry, Federal University of Sao Paulo; Centro Alfa de Humanização, Escola Paulista de Medicina, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil
[c] LiNC – Laboratory of Integrative Neuroscience, Department of Psychiatry, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil
[d] CNS Unit, BR Trials – Clinical Research, Sao Paulo, Brazil

A R T I C L E I N F O
Keywords:
ketamine
Major depressive disorder
Bipolar disorder
Treatment-resistant depression
NMDA antagonists

A B S T R A C T

Background: Anhedonia is a symptom associated with poorer outcomes in depression treatment, including resistance to treatment, higher functional impact and suicidality. Few drugs are known to adequately treat anhedonia in both unipolar and bipolar depression. The NMDA antagonist ketamine has been demonstrated to be effective in rapidly ameliorating anhedonia in depressive episodes. The main aim of present study is to evaluate the anti-anhedonic effect of esketamine, the S-enantiomer of ketamine recently approved for treatment-resistant depression, in unipolar and bipolar depression.

Methods: 70 patients with unipolar or bipolar depression were treated with 6 weekly subcutaneous esketamine infusions (0.5-1mg/kg). Anhedonia was measured through MADRS item 8 before and 24h after each infusion.

Results: A significant reduction in anhedonia severity was observed ($p<0.0001$) after 6 infusions. The effect was statistically significant 24h after the first infusion ($p<0.001$) in both unipolar and bipolar groups and increased with repeated infusions. Anti-anhedonic effect of esketamine did not differ between groups.

Limitations: This is an open-label, real-world study. Lack of blinding and of a placebo arm may limit the interpretation of findings.

Conclusion: Although preliminary, present findings suggest that repeated subcutaneous esketamine infusions are effective for the treatment of anhedonia in both unipolar and bipolar depressed patients. These results need to be confirmed through replication in larger double-blinded controlled trials.

1. Introduction

Depressed mood and/or anhedonia must be present for a major depressive episode (MDE) diagnosis (American Psychiatric Association, 2013). Anhedonia, the decrease of the ability to experience or anticipate pleasure, is one of the core symptoms of both unipolar and bipolar depression, and although there are many approved treatments for depressive episodes, few of them are able to adequately address anhedonia (Nutt et al., 2007), which makes anhedonia an important predictor of poor outcome (Uher et al., 2012). Within the RDoC framework, anhedonia can be conceptualized as a dysfunction in the positive valence system, which comprises constructs associated to reward- and motivation- related behaviors. Recent studies have discussed whether anhedonia represents a trait or state in mood disorders, since stable anhedonia levels have been reported, irrespective of remission of depression (Schrader, 1997). Interpretation of those findings, however, should be done with caution as it is unclear whether anhedonia is related to failure of treatment with monoamine agonists. In fact, treatment of anhedonia is hampered by low response rates with monoaminergic antidepressants, prompting a need to define other avenues of therapy (Nutt et al., 2007).

Depressive episodes that present clinically significant anhedonia usually are more severe and are associated with higher rates of suicidal ideation (Ducasse et al., 2018). Evidence suggests that there are specific brain circuits that underlie different aspects of reward processing, involving the prefrontal cortex, striatum, nucleus accumbens and amygdala. While dopamine has been the main neurotransmitter investigated in relation to reward, there is also mounting evidence that glutamate and opioid systems are critically involved in the reward process (Treadway and Zald, 2011).

Ketamine, an anesthetic drug with dissociative characteristics, has rapid and robust effects on depressive symptoms (Andrade, 2017). Its efficacy on depression treatment with repeated dosing has been demonstrated in unipolar and bipolar patients (Zheng et al., 2018), while also demonstrating pro-cognitive effects in this population (Zheng et al., 2019). Esketamine, the S enantiomer of ketamine, received EMA and FDA approval for treatment-resistant depression, for use via intranasal route in 2019, and a recent metanalysis reaffirmed its efficacy on Major Depressive Disorder (MDD) (Zheng et al., 2020).

Ketamine's antianhedonic effects have been demonstrated in animal models (Rincón-Cortés and Grace, 2020), as well as human studies involving both unipolar (Lally et al., 2015) and bipolar (Lally et al., 2014) patients. Ketamine treatment has been shown to produce a specific antianhedonic effect that is not fully explained by the reduction on overall depressive symptomatology (Lally et al., 2014). However, to our knowledge, no study has comparatively examined the efficacy of esketamine in the treatment of anhedonic symptomatology in MDE. The main aim of present study is to evaluate the effects of repeated subcutaneous esketamine infusions on anhedonia in patients with unipolar and bipolar depression in a real-world setting.

2. Methods

2.1. Participants

Data from 70 patients treated at the University's Ketamine Clinic were evaluated. Patients were diagnosed with an MDE – MDD or bipolar depression using DSM-IV criteria. Patients were required to score ≥ 25 points on MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) (Montgomery and Åsberg, 1979) for inclusion in the study, as well as having failed to respond to ≥ 2 pharmacological treatments for the current MDE. All subjects signed the informed consent form as approved by local IRB.

2.2. Study design

This is a retrospective, cohort study of consecutive patients with resistant MDE treated at the Federal University of São Paulo Ketamine Clinic, from April 2017 to December 2018, who met inclusion and exclusion criteria detailed earlier. The protocol had 3 primary endpoints: depression (MADRS total score), anhedonia, and suicide ideation severity. In present study, we report specifically the findings related to anhedonia.

Esketamine was administered as an add-on treatment, in combination with current treatment. The initial esketamine dose was 0.5mg/kg, delivered by subcutaneous injection once a week for 6 consecutive weeks. Dose escalation (0.75-1.0 mg/kg) was performed throughout the infusion series for patients who had not achieved reduction ≥ 50% on MADRS scores at the 24-hour evaluation post-infusion. Dosage increase was not performed if the patient experienced severe side-effects on previous infusions, such as vomiting, agitation, or significant increase on blood pressure. Patients remained in observation for 2 hours following infusion. Blood pressure, heart rate, respiratory rate and oximetry were measured immediately prior to infusion and every 15 minutes until 120 minutes of observation were completed. Based on clinical judgment after 2 hours post-infusion, the patient was always discharged in the presence of a companion.

The primary endpoint was the score of MADRS's item 8 (inability to feel) for evaluation of anhedonia before, during, and after treatment. Depression severity was assessed by MADRS total scores by face-to-face interviews at baseline and 7 days after each infusion, and by telephone interviews for post-24 hours evaluations, after each infusion.

2.3. Statistical analysis

Data were analyzed based on analysis sets that included all patients who received at least 3 doses of subcutaneous esketamine. An intentionto- treat analysis of item 8 MADRS scores for all participants enrolled was performed. Continuous variables are expressed as mean ± SD and frequencies (percent) of categorical variables are reported. Student's t test was used for the comparison of continuous

sociodemographic variables between the two groups. Chi-square and Fisher's exact tests were used for making a comparison between categorical variables, when appropriate.

The primary efficacy endpoint, change from baseline to 24h post-infusion 6 in item 8 MADRS score, was analyzed using a mixed-effects repeated measures model (MMRM) with baseline MADRS total score as a covariate; time (infusion; treated as a categorical variable and represented by dummy variables), diagnosis group (unipolar or bipolar depression) and time-by-diagnosis interaction as fixed effects; and a random patient effect. The changes from baseline for all post-baseline MADRS assessments (infusions 1-6) were included in the model as the repeated measure. If Mauchly's test of sphericity was significant, a Greenhouse–Geisser adjustment in degrees of freedom was made. The same model was used to assess influence of primary treatments on endpoint. Statistical significance was defined as a value of $p<0.05$. All statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics, version 22.0 (IBM, Armonk, NY).

A multivariable regression with stepwise selection, including 5 predictor variables (age, treatment-resistance levels, changes in total MADRS scores, pretreatment severity of anhedonia and number of infusions), was employed to establish the final model predicting posttreatment anhedonia scores, with significant variables at alpha .05 included in the final model. Model fit of the final selected model was assessed via normal quantile-quantile plots of the standardized residuals. An alternative version of the final selected model was explored, in which all selected variables plus all their 2-way interactions were included.

3. Results

3.1. Participants and baseline characteristics

A total of 70 patients (MDD, n = 39; bipolar depression, n = 31) received repeated (minimum of 3) subcutaneous esketamine infusions and were included in this study. Fifty-nine (84%) of them completed the 6 infusions protocol. Fifty three patients (76%) reached the 1mg/kg dose, 12 reached 0.75mg/kg, and 5 remained in the initial 0.5mg/kg throughout the study. Dose escalation was performed for patients who have not responded (decreases ≥ 50% in MADRS total scores). This protocol has been used because different studies have suggested a dose-response relationship (Andrade, 2017). Table 1 illustrates the baseline characteristics of patients in two groups. No patient was excluded from analyses since all subjects performed at least three subcutaneous esketamine injections. There was no significant between-group difference in age, gender, number of esketamine infusions, anhedonia severity (item 8 MADRS score) and MADRS total scores at baseline (p value = 0.536, 0,641, 0.602, 0.311, 0.782, respectively). However, bipolar depression group had higher treatment-resistance levels as measured by the Maudsley Staging Method (MSM) (Fekadu et al., 2009).

Table 1
Sociodemographic and clinical characteristics of sample.

	UNIPOLAR (MDD)(n = 39)	BIPOLAR(n = 31)	*p*
Age	40.47 (13.32)	38,53 (11,69)	0.536
Gender (female)	66.7%	61.3%	0.802
MSM [1]	11.77 (1.58)	10,53 (2,22)	0.011*
Baseline anhedonia severity (MADRS 8)	3.77 (1.11)	4,03 (1,02)	0.311
Baseline depression severity (MADRS total)	33.41 (5.91)	33,84 (6,99)	0.782

[1] MSM = Maudsley Staging Method

3.2. Efficacy analyses

The results from the general linear model repeated-measures showed significant effects for time on item 8 MADRS scores (F=5.827; p<0.0001) but not for time x diagnosis interaction (F=1.099; p=0.379) from baseline to study endpoint. Bonferroni post hoc tests demonstrated that efficacy of esketamine did not differ between groups (MDD vs bipolar depression) at any time point (Figure 1). Statistical significance in both groups was observed since 24h after the first infusion (t=4.007; p<0.001), and further reduction on anhedonia scores were observed with repeated infusions (Figure 1). Additionally, we have found no significant result when comparing groups defined by primary treatments (SSRI, SNRI, tricyclics, lithium, anticonvulsants and atypical antipsychotic drugs).

The forward stepwise regression procedure included 5 predictor variables and selected a final model that included variation in total MADRS scores and treatment-resistance levels. The subsequent exploration of potential interactions among these variables yielded no significant results. When the individual variables were assessed, higher decreases in total MADRS scores (P < .0001) and lower treatment-resistance levels (P = .04) were statistically significant predictors of a lower posttreatment anhedonia severity. The R2 value for the regression analysis model was 0.372, indicating that, although changes in anhedonia levels following subcutaneous esketamine were related to general changes in depressive scores and pretreatment-resistance levels, other variables not included in model were important contributing factors affecting anhedonia outcome scores.

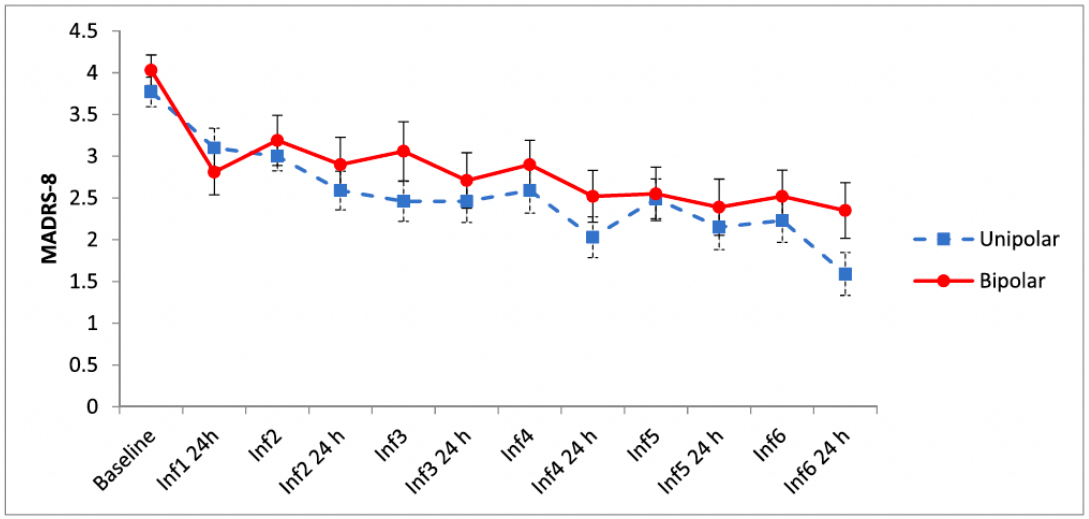

Fig. 1. Anhedonia (item 8 MADRS) scores over 6 weekly esketamine infusions. (Colour version: on Web only)

4. Discussion

In this study involving subjects with treatment-resistant MDE, weekly subcutaneous esketamine infusions proved to be efficacious in reducing anhedonia severity, with similar efficacy in MDD and bipolar depression.

Present findings are in line with previous studies with ketamine, which have shown rapid and robust antianhedonic effects in both unipolar (Lally et al., 2015) and bipolar (Lally et al.,2014) depressed patients. Esketamine, the S- enantiomer of ketamine, is reported to have a better tolerability profile as compared to racemate (White et al., 1985), although this finding was reported in anesthetic doses but not in antidepressant, subanesthetic doses (Correia-Melo et al., 2020). The most common side-effects associated with treatment with ketamine are transient increases in blood pressure and heart rate, and dissociative symptoms (Fond et al., 2014) Treatment with subcutaneous esketamine was also demonstrated to be safe, as suggested by a recent study analyzing 394 infusions in a real-world setting. Authors reported no serious cardiovascular events, and a mean transient elevation on systolic and diastolic blood pressure of less than 5mmHg (Del Sant et al., in press).

The subcutaneous route was adopted in our practice because, compared to the intravenous route, it has similar efficacy (Loo et al., 2016), and demands a simpler and inexpensive procedure. Also, preliminary evidence suggests that the use of ketamine through the subcutaneous route may lead to less psychotomimetic effects and smaller increases in blood pressure when compared to the intravenous route (Loo et al., 2016).

The demonstration of subcutaneous esketamine anti-anhedonic effect in individuals with treatment-resistant MDE is of clinical relevance, since anhedonia is a frequent symptom associated with more severe presentations, with higher suicidality, and poor treatment outcomes with monoaminergic agents. Present findings suggest that

esketamine may share ketamine antianhedonic effects (Lally et al., 2014, Lally et al., 2015) in treatment-resistant unipolar and bipolar depressive episodes, and that the subcutaneous route may be an interesting alternative to intravenous administration as a simpler and less expensive procedure, especially in developing countries where public health budgets suffer from significant restrictions.

Present findings should be interpreted with caution since different limitations were present. Firstly, the evaluation of anhedonia was performed through the analysis of an item of MADRS, instead of using a specific scale for anhedonia. The use of MADRS item 8 (inability to feel) to assess anhedonia has been employed with success in previous studies (McIntyre et al., 2016, Trost et al., 2014). Secondly, the absence of a placebo group limits the interpretation and external validity of results. Thirdly, by employing a real-world design, the present sample is potentially more heterogeneous as compared to the ones from controlled clinical trials. In addition, anhedonia is a key diagnostic criteria for the DSM-IV melancholic subtype of major depression and presence of anhedonia has been shown to be predictive of antidepressant response, so melancholic subtype of MDE may be overrepresented in present study. Lastly, since present study was performed on a single site, results may not be fully generalizable.

5. Conclusion

Although preliminary, present real-world data suggest that repeated subcutaneous esketamine infusions are effective for the treatment of anhedonia in treatment-resistant MDE. In addition, esketamine seemed to have similar efficacy for treating anhedonia in MDD and bipolar depression. These preliminary results need to be confirmed through replication in larger double-blinded controlled trials. Controlled studies investigating the clinical effects of employing subcutaneous administration of ketamine and its enantiomers, as well as studies comparing different treatment routes, such as subcutaneous, intranasal and intravenous may be valuable for the field.

6. Contributors

A. L. T. Lacerda designed the study, wrote the protocol, undertook statistical analyses and revised the manuscript. R. S. Delfino wrote the manuscript, participated in data collection and interpretation of results. J. A. Del Porto helped designing the study and in the implementation of the study's research unit. L. M. Sarin helped designing and conducting the study. J. Surjan, E. Magalhães, L. C. Del Sant, A. C. Lucchese, M. A. Tuena, C. Nakahira, V. A. R. Fava, M. S. Steglich and M. G. Barbosa participated in data collection.

7. Funding

This work was supported by grants of Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

8. Role of the Funding Source

The funding institutions had no role in any aspect of the study design, the collection, analysis or interpretation of data, in the writing of this manuscript; or in the decision to submit the article for publication.

Declaration of Competing Interest

Dr. Lacerda has received consulting fees from Hoffmann–La Roche, Genentech, Janssen Pharmaceutical, Daiichi Sankyo, Cristalia Produtos Químicos e Farmacêuticos, Pfizer, Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica, Libbs Farmacêutica, FQM Farma and Sanofi-Aventis over the last 24 months and has received research fees from Janssen Pharmaceutical, Eli Lilly, H. Lundbeck A/S, Servier Laboratories, Hoffman-La Roche, FQM Farma and Forum Pharmaceuticals; Dr. Nakahira reports non-financial support from Eurofarma, Sanofi-Aventis and Cristalia Produtos Quimicos e Farmaceuticos, outside the submitted work; Dr. Oliveira reports personal fees from Janssen Pharmaceutical, outside the submitted work; Dr. Sarin reports personal fees from Daiichi Sankyo Brasil, Lundbeck A/S, Pfizer, Janssen Pharmaceutical, and nonfinancial support from Takeda Brasil, Moksha8 Brasil, and Torrent Pharma, outside the submitted work; Dr. Muniz Magalhães reports nonfinancial support from Torrent Pharma and Hypera Pharma, outside the submitted work; Dr. Del Porto reports being an active speaker and board advisor at Daiichi Sankyo Brasil, Pfizer, Janssen Pharmaceutical, Cristalia Produtos Quimicos e Farmaceuticos, Libbs Farmaceutica, H. Lundbeck A/S, Wyeth, Ache Laboratorios Farmaceuticos, and Eurofarma. The remaining authors declare no potential conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge our gratitude to the participants in the study and to the staff of the Federal University of São Paulo's Department of Psychiatry.

References

American Psychiatric Association (APA)., 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. APA, Arlington (VA).

Andrade, C., 2017. "Ketamine for depression, 4: in what dose, at what rate, by what route, for how long, and at what frequency? J. Clin. Psychiatry. 78 (7), e852–e857. https://doi.org/10.4088/JCP.17f11738.

Correia-Melo, F.S., Leal, G.C., Vieira, F., Jesus-Nunes, A.P., Mello, R.P., Magnavita, G.,Caliman-Fontes, A.T., Echegaray, M., Bandeira, I.D., Silva, S.S., Cavalcanti, D.E., Araújo-de-Freitas, L., Sarin, L.M., Tuena, M.A., Nakahira, C., Sampaio, A.S., Del Porto, J.A., Turecki, G., Loo, C., Lacerda, A.L.T., Quarantini, L.C., 2020. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment- resistant depression: a randomized, double-blind, non-inferiority study. J. Affect. Disord. 264, 527–534. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.086.

Ducasse, D., Loas, G., Dassa, D., Gramaglia, C., Zeppegno, P., Guillaume, S., Olié, E., Courtet, P., 2018. Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: a meta-analysis. Depress. Anxiety 35 (5), 382–392. https://doi.org/10.1002/da.22709.

Fekadu, A., Wooderson, S., Donaldson, C., Markopoulou, K., Masterson, B., Poon, L., Cleare, A.J., 2009. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. J. Clin. Psychiatry 70 (2), 177–184. https:// doi.org/10.4088/jcp.08m04309.

Lally, N., Nugent, A.C., Luckenbaugh, D.A., Ameli, R., Roiser, J.P., Zarate, C.A., 2014. Anti-anhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression. Transl. Psychiatry 4 (10), e469. https://doi.org/10.1038/tp.2014.105.

Lally, N., Nugent, A.C., Luckenbaugh, D.A., Niciu, M.J., Roiser, J.P., Zarate Jr, C.A., 2015. Neural correlates of change in major depressive disorder anhedonia following open label ketamine. J. Psychopharmacol. 29 (5), 596–607. https://doi.org/10.1177/0269881114568041.

Loo, C.K., Gálvez, V., O'Keefe, E., Mitchell, P.B., Hadzi-Pavlovic, D., Leyden, J., Harper, S., Somogyi, A.A., Lai, R., Weickert, C.S., Glue, P., 2016. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. Acta Psychiatr. Scand. 134 (1), 48–56. https://doi.org/10.1111/acps.12572.

McIntyre, R.S., Woldeyohannes, H.O., Soczynska, J.K., Maruschak, N.A., Wium-Andersen, I.K., Vinberg, M., Cha, D.S., Lee, Y., Xiao, H.X., Gallaugher, L.A., Dale, R.M., Alsuwaidan, M.T., Mansur, R.B., Muzina, D.J., Carvalho, A.F., Jerrell, J.M., Kennedy, S.H., 2016. Anhedonia and cognitive function in adults with MDD: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. CNS Spectr. 21 (5), 362–366. https://doi.org/10.1017/S1092852915000747.

Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br. J. Psychiatry 134, 382–389. https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382.

Nutt, D, Demyttenaere, K, Janka, Z., 2007. The other face of depression, reduced positive affect: The role of catecholamines in causation and cure. J. Psychopharmacol. 21, 461–471. https://doi.org/10.1177/0269881106069938.

Rincón-Cortés, M, Grace, A.A., Janka, Z., 2020. Antidepressant effects of ketamine on depression-related phenotypes and dopamine dysfunction in rodent models of stress. Behav. Brain Res. 379 (3), 112367. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112367.

Schrader, G.D., 1997. Does anhedonia correlate with depression severity in chronic depression? Comprehensive Psychiatry 38 (5), 260–263 10.1016/s0010-440x(97) 90057-2.

Treadway, M.T., Zald, D.H., 2011. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. Neurosci. Biobehav. Rev. 35 (3), 537–555. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.06.006.

Trost, S., Diekhof, E.K., Zvonik, K., Lewandowski, M., Usher, J., Keil, M., Zilles, D., Falkai, P., Dechent, P., Gruber, O., 2014. Disturbed anterior prefrontal control of the mesolimbic reward system and increased impulsivity in bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 39 (8), 1914–1923. https://doi.org/10.1038/npp. 2014.39.

Uher, R., Perlis, R.H., Henigsberg, N., Zobel, A., Rietschel, M., Mors, O., Hauser, J., Dernovsek, M.Z., Souery, D., Bajs, M., Maier, W., Aitchison, K.J., Farmer, A., McGuffin, P., 2012. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. Psychol. Med. 42 (5), 967–980. https://doi.org/10.1017/S0033291711001905.

Zheng, W., Zhou, Y.L., Liu, W.J., Wang, C.Y., Zhan, Y.N., Li, H.Q., Chen, L.J., Li, M.D., Ning, Y.P., 2018. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated-dose intravenous ketamine for patients with unipolar and bipolar depression. J. Psychiatr. Res. 106, 61–68. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.013.

Zheng, W., Zhou, Y.L., Liu, W.J., Wang, C.Y., Zhan, Y.N., Li, H.Q., Chen, L.J., Li, M.D., Ning, Y.P., 2019. Neurocognitive performance and repeated-dose intravenous ketamine in major depressive disorder. J. Affect. Disord. 246, 241–247. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.005.

Zheng, W., Cai, D.B., Xiang, Y.Q., Zheng, W., Jiang, W.L., Sim, K., Ungvari, G.S., Huang, X., Huang, X.X., Ning, Y.P., Xiang, Y.T., 2020. Adjunctive intranasal esketamine for major depressive disorder: A systematic review of randomized double-blind controlled-placebo studies. J. Affect. Disord. 265, 63–70. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.002.

7.2) Artigo 2 (manuscrito)

Comparative Effectiveness of Subcutaneous Esketamine on the Treatment of Unipolar and Bipolar Depression

Rodrigo S Delfino[1]; Juliana C Surjan[1]; João Paulo S Atidio[1]; Camila Serra[1]; Yuri P Gerheim[1]; Igor S Garios[1]; Gustavo Magalhães[1]; Rodrigo B Piloto[1]; Arthur L R Penido[1]; Acioly L T Lacerda[1]

1. Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

- Keywords: Ketamine, Esketamine, Major depressive disorder, Bipolar disorder, Treatment-resistant depression, NMDA antagonists

-Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

-Funding Statement: This work was supported by public grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)(Brasília, DF, Brazil) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (São Paulo, SP, Brazil). The funding institutions had no role in any aspect of the study design, the collection, analysis or interpretation of data, in the writing of this manuscript; or in the decision to submit the article for publication.

-**Conflict of Interest Statement**: Dr. Delfino has received Consulting fees from Johnson & Johnson, Teva Pharmaceuticals, Boehringer-Ingelheim and EMS; speaker fees from Johnson & Johnson, Daiichi-Sankyo, Lundbeck inc, Libbs and EMS. Dr. Lacerda has provided consulting services to Daiichi Sankyo, Pfizer, Abbott, Sanofi-Aventis, Lundbeck, Apsen, Libbs, EMS, Biogen, Cristalia, Janssen, Aché Laboratórios, Eurofarma and LivaNova. He has received funds for contracted research from Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis, Parexel, Janssen Pharmaceuticals, Karuna Therapeutics, Bristol-Myers Squibb, IQVIA, Acadia Pharmaceuticals, Neumora Therapeutics, Roche, Amgen, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, Icon and PPD. Dr. Surjan, Dr. Atidio, Dr. Serra, Dr. Gerheim, Dr. Garios, Dr. Magalhães, Dr. Piloto and Dr. Penido report no conflict of interest.

Abstract

Objective:
To assess comparatively the real-world effectiveness of subcutaneous (SC) esketamine for treatment-resistant unipolar and bipolar depression.
Methods:
This observational study analyzed 170 patients with major depressive episodes (116 unipolar and 54 bipolar) treated at a university-affiliated Esketamine Clinic. The protocol consisted of 6 weekly SC esketamine injections (0.5–1 mg/kg) as adjunctive therapy. Depression severity was assessed using the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) at baseline and 7 days after each infusion. The primary outcome was change in MADRS scores between groups; secondary outcomes included response and remission rates.
Results:
Both groups demonstrated significant reductions in MADRS scores ($F = 290.7$; $p < .001$), with no difference between unipolar and bipolar patients ($F = 1.1$; $p = .288$). General response and remission rates were 51.2% and 29.4%, respectively. Treatment resistance, measured by Maudsley Staging Method, was a negative predictor of response ($p = .004$) and remission ($p = .002$). No increase in manic symptoms was observed. A dichotomous response trajectory emerged, with responders showing progressive improvement with ongoing treatment and non-responders plateauing early.
Conclusions:
These findings suggest that subcutaneous esketamine may be a viable treatment option for both unipolar and bipolar treatment-resistant depression. No increase in manic symptoms was observed in bipolar patients treated with mood stabilizers. While further controlled studies are needed, our results do not support restricting access to esketamine based solely on diagnostic subtype and highlight the potential of the subcutaneous route for broader use in clinical settings, particularly those with limited resources.

Keywords: ketamine, Major depressive disorder, Bipolar disorder, Treatment-resistant depression, NMDA antagonists

1.Introduction

The discovery of ketamine's rapid-acting antidepressant effects and its potent effects on treatment-resistant depression (TRD) has been widely regarded as the greatest advance in depression treatment in the last five decades[1]. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) recently[2] elevated the adjunctive use of ketamine for Difficult-to-Treat Depression (DTD) to level 1 evidence, and as a second-line treatment: due to the necessity of it being administered in a healthcare facility and monitored for transient dissociation and blood pressure elevation. However, this level of recommendation currently applies only to intravenous racemic ketamine or intranasal esketamine.

Despite its proven efficacy, intravenous administration of ketamine may be limited in its applicability across diverse healthcare settings due to the procedural complexity involved—including the need for venipuncture, continuous infusion equipment, and the time required for a standard 40-minute infusion. The subcutaneous (SC) route has emerged as a safe and effective alternative, supported by phase 3 trial data in TRD[3].This method requires a less complex procedure: a common subcutaneous injection on the abdomen has a higher potential of scalability to lower-complexity healthcare settings. Preliminary findings also suggest lower side effect rates with SC administration in comparison with IV infusions, likely due to lower peak plasma concentrations[4].

Esketamine, the S- enantiomer of ketamine is approved by the FDA for TRD, however, this approval is limited to intranasal route, and only to unipolar depression[5]. A significant proportion of TRD individuals, possess an underlying diagnosis of bipolar disorder[6], and treatment-resistant bipolar depression remains today one of the areas in psychiatry with fewest therapeutic alternatives[6]. Given that many therapies for unipolar depression are also efficacious in bipolar depression[6], and the remarkable results of esketamine on TRD[5], investigating its clinical profile in bipolar depression is of high relevance to psychiatry.

The main aim of this study is to assess comparatively the effectiveness of subcutaneous esketamine in treating unipolar versus bipolar depression in a real-world clinical setting.

2.Methods

2.1. Participants

Data from 170 patients treated at the Esketamine Clinic of the Federal University of São Paulo were evaluated. All patients met DSM-IV criteria for a major depressive episode (MDE), either in the context of major depressive disorder (MDD) or bipolar depression. Patients were required to have scored ≥ 25 points on the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale[7] (MADRS) at baseline for inclusion in the study, as well as having failed to respond to ≥ 2 pharmacological treatments for the current MDE. Exclusion criteria were: uncontrolled hypertension; recent (< 6 months) myocardial infarction, stroke, or any major bleeding; schizophrenia, and a history of ketamine abuse or dependence. Sociodemographic and clinical characteristics were collected at baseline. All participants signed the informed consent form as approved by local Institutional Review Board.

2.2. Study design

This is a naturalistic, real-world study involving consecutive patients with a resistant MDE treated between April 2017 and December 2023 who met the predefined inclusion and exclusion criteria. Esketamine was administered subcutaneously as an adjunct to current pharmacotherapy, using a flexible dose between 0.5 and 1mg/kg. All patients began treatment at 0.5 mg/kg, with optional increases to 0.75 or 1 mg/kg depending on clinical response and tolerability. Dose escalation was withheld if significant adverse effects (e.g., vomiting, agitation, or marked blood pressure elevation) were observed. Patients remained in observation for two hours post-injection. Blood pressure, heart rate, respiratory rate and oximetry were measured immediately prior to infusion and every 15 minutes until discharge. Discharge occurred after clinical evaluation, always with a designated companion.
The primary outcome was change in MADRS score from baseline to post-treatment (last observation carried forward, LOCF). MADRS was applied face-to-face at baseline and seven days after each session. Secondary outcomes included response (≥50% reduction in MADRS) and remission (final MADRS ≤ 10). Participants must have received a minimum of 3 esketamine injections for inclusion in the analysis. Young Mania Rating Scale[8] (YMRS) scores were assessed at the same timepoints as MADRS'.

2.3. Statistical analysis

All analyses included patients who received at least three esketamine doses. Intention-to-treat analysis was used. Descriptive statistics (means, standard deviations, frequencies) were calculated. The Mann–Whitney U test was used for nonparametric comparisons, and normality was assessed with the Shapiro–Wilk test. Categorical data were analyzed using Chi-square tests. Spearman correlations were used to explore monotonic relationships between continuous variables.
Two-way repeated-measures ANOVA assessed changes in MADRS over time across groups, with Bonferroni corrections applied as needed. Regression models

were constructed to evaluate the independent effect of diagnosis on treatment response, controlling for treatment resistance (measured by the Maudsley Staging Method, MSM)[9]. Analyses were conducted with a significance threshold of 5%, using Data were analyzed using Jamovi (Version 2.3.28; The Jamovi Project, 2022)

3.Results

- 3.1 participants and baseline characteristics

A total of 170 subjects (MDD, n = 116; bipolar depression, n = 54) received repeated (minimum of 3) weekly subcutaneous esketamine infusions and were included in this study. 142 (84%) of them completed the full six-infusions protocol.

Baseline characteristics were comparable between groups (Table 1), with no significant differences in age, gender, number of infusions, or baseline MADRS scores. However, patients with bipolar depression had significantly higher levels of treatment resistance (p = 0.008), as measured by the Maudsley Staging Method[9] (MSM), as well as higher mean weight (p = 0.019). There was no difference in the mean esketamine dose received between groups (0.91mg/kg for unipolar and 0.93mg/kg for bipolar, p= 0.66).

	Unipolar		Bipolar			
Characteristic	**Mean**	**SD/%**	**Mean**	**SD/%**	**Stat.**	**p**
age	39.9	14.1	40.4	12.6	2537	0.834
weight	78.4	20.0	85.3	20.4	1899	**0.019***
BMI	28.1	6.7	29.6	8.5	2022	0.060
age of onset of symptoms	21.7	10.6	22.7	9.8	2348	0.533
MSM	10.5	1.9	11.4	1.6	1927	**0.008***
gender ***female***	75	64.1	32	61.5	0.10	0.750
male	42	35.9	20	38.5		

Table 1: participants baseline characteristics

Abbreviations: BMI: Body Max Index; MSM: Maudsley Staging Method Score, SD: Standard Deviation

Characteristic		Total Mean	Total SD/%	Non-responders Mean	Non-responders SD/%	Responders Mean	Responders SD/%	Stat.	p
age		40.1	13.6	38.9	12.5	41.2	14.6	2778.0	0.350
weight		80.5	20.3	78.7	19.5	82.3	21.1	2686.0	0.383
BMI		28.6	7.3	28.6	6.7	28.5	7.9	2799.0	0.550
age of onset of symptoms		22	10.3	22	9	22	11.5	2970.0	0.909
MSM		10.8	1.8	11.2	1.9	10.4	1.7	2273.0	**0.004***
diagnosis	***unipolar***	117	68.4	55	65.5	62	71.3	0.7	0.416
	bipolar	54	31.6	29	34.5	25	28.7		
gender	***female***	107	62.9	57	68.7	50	57.5	2.3	0.131
	male	63	37.1	26	31.3	37	42.5		

Table 2: Clinical and Demographic Predictors of Response

Abbreviations: BMI: Body Max Index; MSM: Maudsley Staging Method Score, SD: Standard Deviation

-3.2 Efficacy analyses

General efficacy:

The sample as a whole showed significant reductions in MADRS scores from baseline to end of treatment (LOCF) ($F = 290.7$; $p < 0.001$). Considering the general efficacy of the treatment protocol, regardless of diagnosis, a mean reduction of 46% of MADRS baseline score was observed, with 51.2% of patients achieving criteria for response and 29.4%, remission.

Comparative efficacy

There were no significant differences in MADRS score reductions between bipolar and unipolar groups between baseline and end of treatment ($F = 1.1$; $p = 0.288$), nor when comparing timepoint-to-timepoint throughout the treatment course ($F = 0.35$; $p = 0.93$).

The numerically smaller reduction observed in MADRS scores in bipolar patients was largely reduced after controlling for treatment-resistance scores (MSM), meaning that the differences observed between groups (albeit statistically nonsignificant) were largely due to differences in the degree of treatment-resistance rather than diagnosis itself (figure 1).

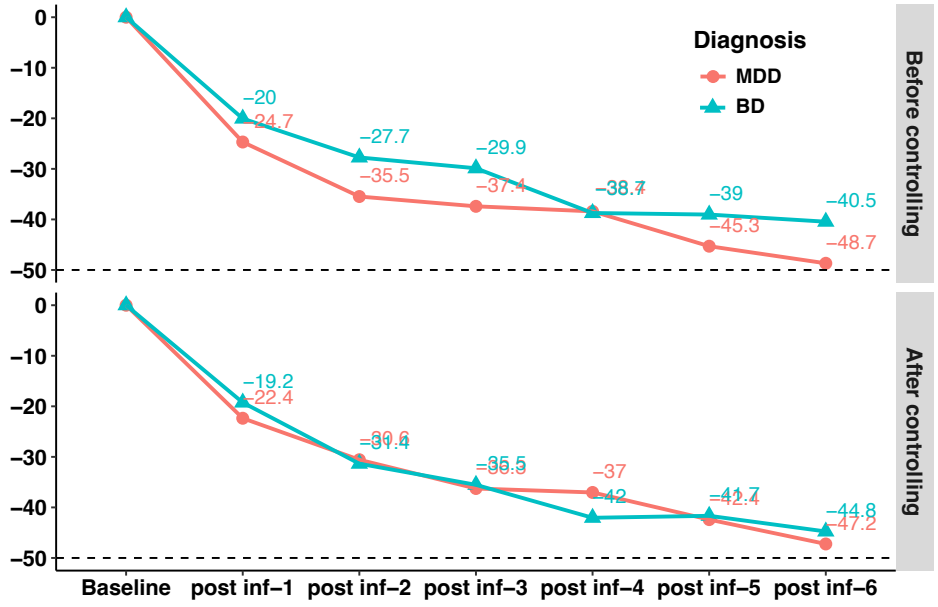

Figure 1: MADRS percentual reductions between groups before and after controlling by degree of treatment-resistance (MSM scores)

* p<0,001

Abbreviations: BD: Bipolar Disorder; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale score; MDD: Major Depressive Disorder; post-inf: post-infusion

-3.3 Response trajectories

Assessing the trajectories of MADRS scores throughout treatment, the statistical divergence between responders and non-responders emerged after the second administration (p<0.001), and became more pronounced with the repetition of infusions (figure 2).

A dichotomous response pattern was observed: responders showed consistent reduction in MADRS' scores with the repetition of infusions, while non-responders did not.

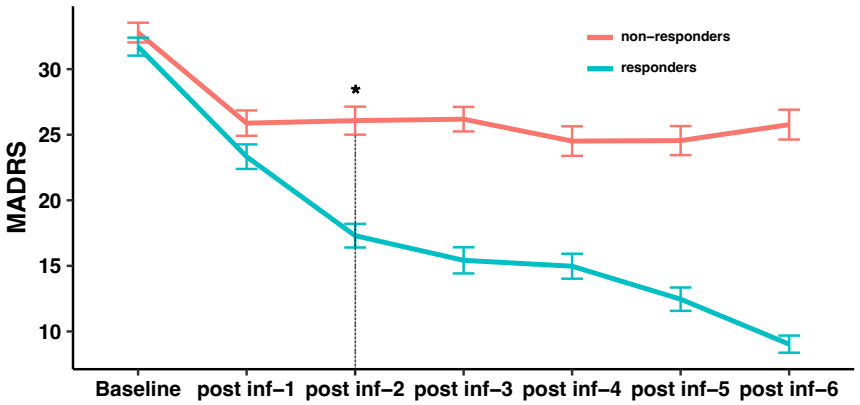

Figure 2: MADRS trajectories based on response category

Abbreviations: MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale score; post-inf: post-infusion

-3.4 Manic Symptoms

There was no change in severity of manic symptoms as measured by the YMRS throughout treatment (F = 1,56; p = 0,157) in bipolar patients (Figure 3). Using unipolar patients as a comparison to the bipolar group, YMRS scores were statistically similar between bipolar and unipolar patients throughout all timepoints (F = 1.23; p = 0.288).

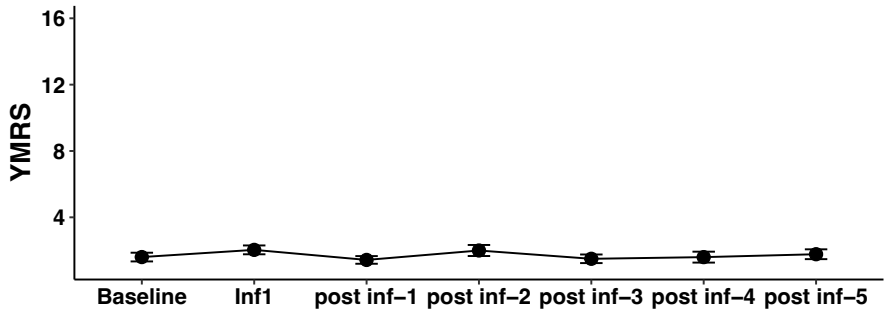

Figure 3: YMRS scores throughout treatment
Abbreviations: YMRS: Young Mania Rating Scale

-3.5 Predictors of Response

Higher treatment resistance (MSM scores) was strongly associated with lower probability of treatment response (U = 2273; p = 0.004) and remission (U = 1834; p = 0.002) (Table 2). Age (U = 2459; p = 0.692), BMI (U = 2283; p = 0.399), age of onset of illness (U = 2468; p = 0,698) and gender (X2 = 1.02; p = 0.313) did not predict response or remission (Table 2).

4.Discussion

In this study, esketamine treatment, delivered by weekly subcutaneous injections, showed to be effective in treating both unipolar and bipolar treatment-resistant episodes with a similar trajectory.

To our knowledge, this is the first study to directly compare the antidepressant efficacy of subcutaneous esketamine in unipolar versus bipolar TRD. The findings, however, are in line with similar studies performed with other routes of administration, and ketamine enantiomer form[10,11]. Intranasal esketamine, for instance, appears to have a similar profile: a statistically similar efficacy in unipolar and bipolar patients, with no observed risk of manic switch[11].

The present results add to the growing body of evidence that supports the efficacy of ketamine/esketamine for bipolar depression[12], a condition with limited therapeutic options, and where the risk of triggering manic symptoms with antidepressant treatments is an important clinical concern[6]. Differing from some earlier investigations that have expressed apprehension regarding potential mood destabilization during ketamine therapy for bipolar disorder[13], our treatment protocol, which requires the use of a concomitant antimanic mood stabilizer agent for bipolar patients, demonstrated a negligible propensity for the induction of manic symptomatology with subcutaneous esketamine. Present results add to those of previous trials of racemic IV ketamine that failed to show evidence of increased manic symptoms during ketamine treatment for bipolar depression[12].

Although the intravenous route is the most extensively studied method for ketamine delivery in TRD, and intranasal, for esketamine[5], other administration routes may possess specific clinical utilities. The subcutaneous route demonstrated efficacy in a phase 3 trial of ketamine for TRD using a flexible dosing protocol of 0.5 to 0.9 mg/kg[3]. Our treatment center adopted the subcutaneous route due to its much lower procedural complexity, time dispended and costs compared to intravenous infusions. Expanding the evidence base for subcutaneous ketamine/esketamine in TRD could enhance treatment accessibility, especially by enabling its use in less complex healthcare settings. Additionally, preliminary findings suggest that subcutaneous ketamine administration may offer improved tolerability compared to the intravenous route[4].

The response and remission rates observed in our study (51.2% and 29.4%, respectively) align with those reported in meta-analyses of intravenous ketamine studies in similar real-world TRD populations[14]. These findings support the concept that subcutaneous administration may serve as a viable alternative to intravenous (es)ketamine, particularly in settings with limited resources frequently present in developing countries.

The finding that the degree of treatment resistance—rather than diagnostic category—was the primary determinant of treatment response is particularly noteworthy. Although ketamine and esketamine are established treatments for TRD[2,5], a common misconception persists: that (es)ketamine should be reserved for the most treatment-resistant cases, under the assumption that it would be most appropriate in such scenarios. However, our findings, along with previous studies using other administration routes[15,16], state the opposite. Although (es)ketamine are

extremely valuable therapies for TRD[5], even their efficacy is impaired throughout the course of treatment-resistance - albeit likely to a lesser extent than is observed with monoaminergic antidepressants.

The dichotomous pattern of treatment response observed was not expected. Approximately half of the sample exhibited a gradual and sustained improvement in symptoms with ongoing esketamine infusions. In contrast, among those who did not achieve a clinical response (50% reduction in MADRS), repeated injections failed to yield additional benefit. This finding points to a high heterogeneity in the relevance of glutamatergic dysfunction in TRD populations[17,18].

The present findings should be interpreted with caution due to several limitations. First, the absence of a placebo group restricts the ability to determine the extent of placebo effects influencing the response trajectories of each treatment group. Second, the real-world design likely introduced greater heterogeneity in the sample compared to controlled clinical trials. Finally, as the study was conducted at a single site, the generalizability of the results to other settings or populations may be limited.

5.Conclusion

Esketamine treatment delivered through weekly subcutaneous injections, was effective in treating both unipolar and bipolar TRD in a similar way. The degree of prior treatment resistance significantly influenced clinical response in both groups. No risk of increased manic symptoms was observed in bipolar patients in this protocol, which required the concomitant use of an antimanic mood stabilizer in the bipolar group. The results of this study don’t support restriction on the offer of esketamine treatment for bipolar patients and highlight the potential of the subcutaneous route in expanding access to care.

References:

1. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*. 2012;338(6103):68-72. doi:10.1126/science.1222939
2. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 update on clinical guidelines for management of major depressive disorder in adults. *Can J Psychiatry*. 2024;69(9):641-687. doi:10.1177/07067437241245384
3. Loo C, Glozier N, Barton D, et al. Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2023;223(6):533-541. doi:10.1192/bjp.2023.79
4. Loo CK, Gálvez V, O'Keefe E, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular, and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134(1):48-56. doi:10.1111/acps.12572
5. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry*. 2021;178(5):383-399. doi:10.1176/appi.ajp.2020.20081251
6. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170. doi:10.1111/bdi.12609
7. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134(4):382-389. doi:10.1192/bjp.134.4.382
8. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-435. doi:10.1192/bjp.133.5.429
9. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):177-184. doi:10.4088/jcp.08m04309
10. Fond G, Loundou A, Rabu C, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(18):3663-3676. doi:10.1007/s00213-014-3664-5
11. Martinotti G, Dell'Osso B, Di Lorenzo G, et al. Treating bipolar depression with esketamine: safety and effectiveness data from a naturalistic multicentric study on esketamine in bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Bipolar Disord*. 2023;25(3):233-244. doi:10.1111/bdi.13296
12. Bahji A, Zarate CA, Vazquez GH. Ketamine for bipolar depression: a systematic review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(7):535-541. doi:10.1093/ijnp/pyab023
13. McInnes LA, James-Myers MB, Turner MS. Possible affective switch associated with intravenous ketamine treatment in a patient with bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*. 2016;79(9):e71-e72. doi:10.1016/j.biopsych.2015.07.003
14. Alnefeesi Y, Chen-Li D, Krane E, et al. Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review & meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2022;151:693-709. doi:10.1016/j.jpsychires.2022.04.037
15. Estrade I, Petit AC, Sylvestre V, et al. Early effects predict trajectories of response to esketamine in treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2023;342:166-176. doi:10.1016/j.jad.2023.09.030
16. Pettorruso M, Guidotti R, d'Andrea G, et al. Predicting outcome with intranasal esketamine treatment: a machine-learning, three-month study in treatment-resistant

depression (ESK-LEARNING). *Psychiatry Res*. 2023;327:115378. doi:10.1016/j.psychres.2023.115378
17. Price RB, Shungu DC, Mao X, et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):792-800. doi:10.1016/j.biopsych.2008.10.025
18. Ohtani Y, Tani H, Honda S, et al. Glutamate plus glutamine to GABA ratio as a predictor of ketamine response in treatment-resistant depression: a double-blind, randomized, open-label extension study. *J Affect Disord*. 2025;383:354-362. doi:10.1016/j.jad.2025.04.165

8. DISCUSSÃO

Os resultados dessa tese de doutorado consolidaram dados de uma ampla amostra clínica de mundo-real que avaliou a efetividade, segurança e preditores de resposta da escetamina subcutânea em episódios depressivos resistentes. A análise comparativa entre depressão unipolar e bipolar aponta para uma eficácia transdiagnóstica robusta da intervenção. Os achados globais, caracterizados por taxas de resposta de 51,2% e remissão de 29,4% em uma população com elevado grau de resistência ao tratamento, estão alinhados com as taxas observadas em meta análises de mundo-real com a via endovenosa (Alnefeesi et al., 2022), sugerindo que a via subcutânea pode ser uma alternativa factível, de menor complexidade, e maior escalabilidade para tratamento com escetamina em populações com DRT, particularmente em cenários clínicos com recursos limitados.

Um dos principais resultados destes estudos foi a demonstração de equivalência antidepressiva entre pacientes unipolares e bipolares, questionando a tradicional segregação destes grupos nos algoritmos de tratamento com cetamina. Historicamente, pacientes bipolares foram excluídos de ensaios clínicos com cetamina e escetamina devido ao receio de potencial virada maníaca com o tratamento. No entanto, nossos dados de mundo real indicam que, quando em uso de estabilizadores de humor com cobertura antimaníaca, estes pacientes beneficiam-se da escetamina na mesma magnitude que indivíduos unipolares. Nossos achados se somam a estudos realizados pela via endovenosa e intranasal em pacientes bipolares (Bahji et al., 2021; Martinotti et al., 2023), que apontam para os mesmos resultados: eficácia antidepressiva similar em pacientes unipolares e bipolares, e baixo risco de virada maníaca, desde que usado em associação com estabilizadores de humor.

Ao aprofundarmos a análise nos determinantes de resposta, identificamos que o diagnóstico nosológico (unipolar versus bipolar) se mostrou um preditor menos determinante quando comparado ao estadiamento da resistência ao tratamento. A correlação significativa negativa entre os escores do *Maudsley Staging Method* (MSM) e a probabilidade de resposta e remissão em ambos os grupos sugere que a neurobiologia da resistência ao tratamento é um fenômeno transdiagnóstico. Pacientes com maior carga de doença, falhas terapêuticas prévias e cronicidade apresentaram menor resposta, independentemente da categoria diagnóstica estabelecida. Isso reforça a hipótese de que, em estágios avançados de

neuroprogressão, as alterações estruturais e funcionais (Malhi e Mann, 2018) — como a atrofia dendrítica, o impacto no remodelamento neuronal, e a disfunção dos sistemas glutamatérgicos e gabaérgicos que cetamina/escetamina visam reverter — tornam-se barreiras comuns no aos transtornos de humor.

A escolha da via subcutânea, central na proposta desta tese, encontra agora forte respaldo metodológico. O ensaio clínico de fase 3 conduzido por Loo e colaboradores (Loo et al., 2023) atestou a eficácia da via subcutânea para a administração de cetamina no tratamento da DRT, em um regime de dose flexível. Tais achados (Loo et al. 2023) direcionaram a prática clínica de nosso serviço, que evoluiu para uma dose-alvo de 0,75 mg/kg — calculada para alcançar uma dose bioequivalente a 0,5 mg/kg da via endovenosa (Loo et al., 2023).

A resposta mais sólida, porém, quanto à superioridade de eficácia ou tolerabilidade entre as vias endovenosa e subcutânea só pode ser dada através de estudo duplo-cego randomizado head-to-head entre o tratamento administrado por essas vias. Tal estudo já está com seu protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP (CAAE: 85410424.9.0000.5505, parecer: 7.451.196) e terá um desenho multicêntrico, com coordenação do PRODAF-UNIFESP. Tal estudo, porém, tem seus resultados iniciais previstos para apenas 2028.

Alguns estudos iniciais, sugeriram que a escetamina apresenta um melhor perfil de tolerabilidade em comparação com a cetamina racêmica (White et al., 1980; White et al., 1985), embora esse achado tenha sido relatado em estudos utilizando doses anestésicas, mas não em doses antidepressivas subanestésicas (Correia-Melo et al., 2019). Os efeitos colaterais mais comuns associados ao tratamento com cetamina são aumentos transitórios da pressão arterial e da frequência cardíaca, e sintomas dissociativos (Fond et al., 2014) O tratamento com escetamina subcutânea teve sua segurança cardiovascular demonstrada em uma análise de 394 infusões em um cenário de mundo real. Os autores não relataram eventos cardiovasculares sérios e a elevação transitória média da pressão arterial sistólica e diastólica foi inferior a 5 mmHg (Del Sant e al, 2020).

A demonstração de efetividade do uso de escetamina subcutânea no tratamento de episódios depressivo resistentes tem uma importância clínica significativa, haja vista que a escetamina intranasal, aprovada por agências

regulatórias diversas, como FDA, EMA e ANVISA, apesar de ter sua eficácia clínica comprovada em ensaios clínicos e em metanálise em pacientes com depressão resistente (Zheng et al., 2020), tem sua custo-efetividade questionada, devido ao seu elevado custo de comercialização (Agboola et al., 2020). O custo de uma dose de tratamento de escetamina intranasal, de acordo com a CMED-ANVISA é de R$ 4808,20 (ANVISA, 2025). O protocolo do fabricante estabelece 2 aplicações semanais nas primeiras 4 semanas de tratamento (8 doses) na fase de indução do tratamento, a qual se segue de uma fase de manutenção onde são recomendadas doses semanais, da 5ª à 8ª semana de tratamento e quinzenais ou semanais, a depender do julgamento clínico, a partir da 9ª semana de tratamento. A bula do medicamento ainda recomenda uma manutenção do tratamento por pelo menos 6 meses após ser identificada uma resposta clínica. No tocante à administração subcutânea, mesmo quando necessária a utilização de doses na faixa superior (1,0 mg/kg) nos pacientes tratados na Clínica de Cetamina da UNIFESP, o seu custo não ultrapassa R$ 10,00 por aplicação, de acordo com a CMED-ANVISA. Adicionalmente, o uso da via subcutânea dispensa o uso de bomba de infusão e outros insumos que encarecem de forma significativa o seu emprego no tratamento da depressão resistente.

Especificamente no domínio da anedonia, os dados desta tese corroboram que a escetamina exerce um efeito antianedônico direto rápido – já após a primeira sessão - e cumulativo com a repetição das aplicações, de maneira significativa tanto em pacientes unipolares quanto bipolares. Esses achados possuem relevância clínica, uma vez que a anedonia é um sintoma associado a piores desfechos no tratamento da depressão e poucos medicamentos têm eficácia comprovada na redução da anedonia em quadros de depressão unipolar e bipolar.

Estes achados foram replicados por Lins-Silva e colaboradores (Lins-Silva et al., 2021), tendo sido encontrados resultados consistentes com os achados do estudo inicial (Delfino et al., 2021). Posteriormente o estudo foi também replicado em uma amostra de pacientes chineses tratados com doses repetidas de cetamina racêmica intravenosa (Zheng et al., 2022), onde novamente ficou demonstrado seu efeito antianedônico de perfil muito semelhante: efeito crescente com a repetição das infusões, com eficácia semelhante em pacientes unipolares e bipolares. Estes resultados estão também alinhados com estudos prévios com cetamina endovenosa, que inicialmente demonstraram um rápido efeito antianedônico na depressão uni e bipolar (Lally et al., 2014, Lally et al., 2015).

Apesar dos resultados positivos demonstrados nesta tese, em torno de metade dos pacientes tratados não apresentou, ainda assim, resposta terapêutica com a escetamina. Portanto, o desenvolvimento e implementação de novas estratégias para o tratamento de episódios depressivos resistentes à cetamina/escetamina são necessários para reduzir o alto impacto dos quadros depressivos na sociedade. Algumas possibilidades terapêuticas para estes pacientes incluem estratégias já consolidadas no tratamento da DRT, como a ECT (Espinoza e Kellner, 2022); estratégias já aprovadas para o tratamento da DRT, mas ainda pouco disponível no cenário clínico brasileiro, como a estimulação de nervo vago (VNS) (Aaronson et al., 2017); e novos protocolos acelerados de estimulação magnética transcraniana (EMT) (van Rooji, 2024), que buscam aumentar a eficácia da EMT tradicional por entregarem uma elevada quantidade de pulsos e sessões em poucos dias de tratamento, ao mesmo tempo que buscam determinar a localização mais efetiva para o posicionamento da bobina através de novos softwares de neuronavegação. Ainda não há, porém, consenso para qual a melhor modalidade e protocolo para uso de EMT acelerada na DRT – apesar de achados iniciais superiores às técnicas tradicionais virem trazendo otimismo com a técnica (van Rooji, 2024). Outras terapias promissoras encontram-se ainda em pesquisa clínica, como os estudos com psicodélicos como a psilocibina, que recentemente alcançou o desfecho primário em estudos de fase-3 para DRT (Compass Pathways, 2025), e o 5-MeO DMT, que se encontra em fase 2 para a mesma indicação (Falchi-Carvalho, 2025).

9. CONCLUSÃO

Os resultados apresentados nesta tese, baseados em dados de mundo real, sugerem que a administração de escetamina por via subcutânea constitui uma alternativa terapêutica viável para a depressão unipolar quanto para a bipolar resistente ao tratamento. A semelhança estatística observada nas taxas de resposta e remissão entre os dois grupos diagnósticos oferece evidências que apoiam a reconsideração da restrição do uso de cetamina em pacientes bipolares, indicando que, quando associada a estabilizadores de humor, o risco de virada maníaca não parece ser clinicamente significativo.

Adicionalmente, nossos dados indicam que o prognóstico clínico nesta amostra esteve mais associado ao grau de resistência ao tratamento do que ao diagnóstico de base. A correlação significativa observada entre os escores de resistência ao tratamento e a chance aumentada de falha de resposta terapêutica em ambos os grupos reforça a hipótese de que a progressão da doença pode impor barreiras biológicas comuns aos transtornos do humor, independentemente da categoria nosológica. No domínio específico da anedonia, os achados apontam para um efeito antianedônico da escetamina, observável precocemente e com tendência cumulativa, tanto em quadros unipolares quanto bipolares.

A observação do perfil dicotômico de resposta terapêutica, por outro lado, indica que a relevância das alterações glutamatérgicas na DRT não é homogênea na população, e que uma parte significativa destes pacientes necessitarão de outras alternativas para o adequado manejo da doença.

Por fim, a demonstração de efetividade da via subcutânea neste protocolo apresenta relevância para o contexto de saúde pública. Ao apresentar menor complexidade logística, menores barreiras de implementação que a via endovenosa e custos reduzidos em comparação à formulação intranasais, a via subcutânea desponta como um modelo promissor para ampliar o acesso a este tratamento, particularmente a serviços de saúde de menor complexidade ou em cenários de recursos limitados, embora estudos controlados adicionais sejam necessários para confirmar definitivamente estes achados preliminares.

10. REFERÊNCIAS

1. Aaronson ST, Sears P, Ruvuna F, et al. A 5-Year Observational Study of Patients With Treatment-Resistant Depression Treated With Vagus Nerve Stimulation or Treatment as Usual: Comparison of Response, Remission, and Suicidality. Am J Psychiatry. 2017;174(7):640-648.
2. Alnefeesi Y, Chen-Li D, Krane E, et al. Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review & meta-analysis. J Psychiatr Res. 2022;151:693-709
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos: preços máximos ao consumidor e preços fábrica. Brasília: Secretaria-Executiva da CMED, 2025. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed. Acesso em: 16 dez. 2025.
4. Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, et al. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. N Engl J Med. 2023;388(25):2315-2325.
5. Andrews G, Issakidis C, Sanderson K. Utilising survey data to inform public policy: comparison of the cost-effectiveness of treatment of ten mental disorders. Br J Psychiatry. 2004;184:526-33.
6. Bahji A, Zarate CA, Vazquez GH. Ketamine for bipolar depression: a systematic review. Int J Neuropsychopharmacol. 2021;24(7):535-541.
7. Barbosa MG, Sarin LM, Tuena MA. Heterogeneous trajectory of depressive symptoms after repeated subcutaneous esketamine injections. J Affect Disord Rep. 2021; 3:100053
8. Berman RM, Cappiello A, Anand A. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry. 2000; 47:351–4.
9. Cavenaghi VB, da Costa LP, Lacerda ALT, Hirata ES, Miguel EC, Fraguas R. Subcutaneous Ketamine in Depression: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2021;12:513068. Published 2021 May 28.
10. Compass Pathways plc. Compass Pathways successfully achieves primary endpoint in first Phase 3 trial evaluating COMP360 psilocybin for treatment-resistant depression. London & New York, 23 jun. 2025. Disponível em: https://ir.compasspathways.com/News--Events-/news/news-details/2025/Compass-Pathways-Successfully-Achieves-Primary-Endpoint-in-First-Phase-3-Trial-Evaluating-COMP360-Psilocybin-for-Treatment-Resistant-Depression/default.aspx. Acesso em: 16 dez. 2025.
11. Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F, et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. J Affect Disord. 2020;264:527-534.

12. Del Sant LC, Sarin LM, Magalhães EJM. Effects of subcutaneous esketamine on blood pressure and heart rate in treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol*. 2020;34(10):1155-1162.
13. Dilsaver SC. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. J Affect Disord. 2011;129(1-3):79-83.
14. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. Science. 2012; 338: 68–72.
15. Ekstrand J, Fattah C, Persson M, et al. Racemic Ketamine as an Alternative to Electroconvulsive Therapy for Unipolar Depression: A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Trial (KetECT). Int J Neuropsychopharmacol. 2022;25(5):339-349.
16. Espinoza RT, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy. N Engl J Med. 2022;386(7):667-672.
17. Falchi-Carvalho M, Palhano-Fontes F, Wießner I, et al. Rapid and sustained antidepressant effects of vaporized N,N-dimethyltryptamine: a phase 2a clinical trial in treatment-resistant depression. Neuropsychopharmacology. 2025;50(6):895-903.
18. Fava VAR, Sarin LM, Lucchese AC, et al. The probability of response after each subcutaneous injection of esketamine in treatment-resistant depression. Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed). 2021;14(4):212-217.
19. Fond G, Loundou A, Rabu C. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychopharmacology. 2014; 231: 3663–3676
20. Gardner C. Yale-Led Study Will Compare Effectiveness of IV Ketamine and Esketamine Nasal Spray. Yale School of Medicine. Published January 15, 2025. Accessed November 4, 2025. https://medicine.yale.edu/news-article/yale-led-study-will-compare-effectiveness-of-iv-ketamine-and-esketamine-nasal-spray/
21. Jawad MY, Di Vincenzo JD, Badulescu S, et al. The therapeutic role of ketamine and esketamine in treating psychopathological domains of depression. Neuropharmacology. 2023;223:109299.
22. Jelovac A, et al. Repeated Intravenous Ketamine vs Midazolam for Major Depressive Episodes (KARMA-Dep 2): A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2025;82(2):119–128. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.XXXX.
23. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2002;59(6):530-7.
24. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(12):1322-30.
25. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, et al. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. Br J Psychiatry. 2010;196(3):226-234.

26. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O (2003). The Epidemiology of Major Depressive Disorder. JAMA, 289(23), 3095

27. Kryst J,Kawalec P, MitorajAM,et al: Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. Pharmacol Rep 2020; 72:543–562

28. Kumpf KT, Wilkinson ST, Hu B, et al. Comparing the Cognitive Effects of Repeated Intravenous Ketamine and Electroconvulsive Therapy in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Secondary Analysis of the ELEKT-D Trial. J Clin Psychiatry. 2025;86(4):25m15781. Published 2025 Sep 3.

29. Lally N, Nugent AC, Luckenbaugh DA. Antianhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression. Transl Psychiatry. 2014; 4: e469.

30. Lally N, Nugent AC, Luckenbaugh DA. Neural correlates of change in major depressive disorder anhedonia following open-label ketamine. J Psychopharmacol 2015; 29: 596–607.

31. Lins-Silva DH, Vieira F, Souza-Marques B, Jesus-Nunes AP, Quarantini LC. Letter to the editor about "comparative effectiveness of esketamine in the treatment of anhedonia in bipolar and unipolar depression". J Affect Disord. 2021;286:117-119.

32. Loo CK, Gálvez V, O'Keefe E. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. Acta psychiatr Scand. 2016; 134: 48-56

33. Loo C, Glozier N, Barton D, Baune BT, Mills NT, Fitzgerald P, et al. Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial. Br J Psychiatry. 2023;:1–9.

34. Lucchese AC, Sarin LM, Magalhães EJM, et al. Repeated subcutaneous esketamine for treatment-resistant depression: Impact of the degree of treatment resistance and anxiety comorbidity. J Psychopharmacol. 2021;35(2):142-149.

35. Malhi GS, Mann JJ. Depression. Lancet. 2018;392(10161):2299-2312.

36. Mathew SJ, Jha MK, Anand A. Choosing Between Ketamine and Electroconvulsive Therapy for Outpatients With Treatment-Resistant Depression-Advantage Ketamine?. JAMA Psychiatry. 2023;80(12):1187-1188.

37. Magalhães EJM, Sarin LM, Del Sant LC, et al. A Clinical Rationale for Assessing the Impact of Childhood Sexual Abuse on Adjunctive Subcutaneous Esketamine for Treatment-Resistant Depression. Front Psychiatry. 2021;12:608499. Published 2021

38. Martinotti G, Dell'Osso B, Di Lorenzo G, et al. Treating bipolar depression with esketamine: safety and effectiveness data from a naturalistic multicentric study on esketamine in bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. Bipolar Disord. 2023;25(3):233-244.

39. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. Psychol Med. 2015; 45: 693–704.

40. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry*. 2021;178(5):383-399

41. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(5):543-52.

42. Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. Nat Rev Drug Discov. 2017 Jul;16(7):472-486

43. Nikayin S, Rhee TG, Cunningham ME, et al. Evaluation of the Trajectory of Depression Severity With Ketamine and Esketamine Treatment in a Clinical Setting. JAMA Psychiatry. 2022;79(7):736-738.

44. Oye I, Paulsen O, Maurset A. Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. J Pharmacol Exp Ther. 1992;260(3):1209-1213.

45. Rosenblat JD, McIntyre RS. Augmentation in depression: Esketamine, a new standard?. Med. 2023;4(12):852-854.

46. Reif A, Bitter I, Buyze J, et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. N Engl J Med. 2023;389(14):1298-1309.

47. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006; 163(11): 1905–1917

48. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. Neuropharmacology. 2012;62(1):63-77.

49. Scheuing L, Chiu CT, Liao HM. Antidepressant mechanism of ketamine: perspective from preclinical studies. Front Neurosci. 2015; 9:249

50. Simon GE, Bauer MS, Ludman EJ, Operskalski BH, Unutzer J. Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. J Clin Psychiatry. 2007;68(8):1237-45

51. Singh B, Kung S, Pazdernik V, et al. Comparative Effectiveness of Intravenous Ketamine and Intranasal Esketamine in Clinical Practice Among Patients With Treatment-Refractory Depression: An Observational Study. J Clin Psychiatry. 2023;84(2):22m14548.

52. Swainson J, McGirr A, Blier P. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder: Recommandations Du Groupe De Travail Du Réseau Canadien Pour Les Traitements De L'humeur Et De L'anxiété (Canmat) Concernant L'utilisation De La Kétamine Racémique Chez Les Adultes Souffrant De Trouble Dépressif Majeur [published correction appears in Can J Psychiatry. 2021 Aug 12;:7067437211035276]. *Can J Psychiatry*. 2021;66(2):113-125
53. Surjan J, Grossi JD, Del Porto JA, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Esketamine in the Treatment of Suicidality in Major Depressive Disorder and Bipolar Depression. Clin Drug Investig. 2022;42(10):865-873.
54. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2003;361(9360):799-808. doi:10.1016/S0140-6736(03)12705-5
55. van Diermen L, van den Ameele S, Kamperman AM, et al. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. Br J Psychiatry. 2018;212(2):71-80.
56. Van Rheenen TE, Rossell SL. Objective and subjective psychosocial functioning in bipolar disorder: an investigation of the relative importance of neurocognition, social cognition and emotion regulation. J Affect Disord. 2014;162:134-41.
57. van Rooij, S.J.H., Arulpragasam, A.R., McDonald, W.M. et al. Accelerated TMS - moving quickly into the future of depression treatment. Neuropsychopharmacol. 49, 128–137 (2024).
58. Vieta E, McIntyre RS, Suppes T, et al. Defining Treatment-Resistant Bipolar Depression: Recommendations From the ISBD Task Force. Bipolar Disord. 2025;27(6):411-423.
59. Wilkinson ST, Farmer C, Ballard ED, et al. Impact of midazolam vs. saline on effect size estimates in controlled trials of ketamine as a rapid-acting antidepressant. Neuropsychopharmacology. 2019;44(7):1233-1238.
60. White, P.F., Ham, J., Way, W.L. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. Anesthesiology. 1980; 52, 231–9.
61. White, P.F., Shafer, A., Stanski, D.R., Horai, Y.. Comparative Pharmacology Of The Ketamine Isomers Studies in Volunteers. Britsh Journal of Anaesthesia. 1985; 57; 197–203.
62. World Health Organization, 2017. Depression and other common mental disorders: global health estimates, World Health Organization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2eng.pdf;jsessionid=E707E5FA5EEF4390365395B7423079F3?sequence=1

63. Xu Y, Hackett M, Carter G. Effect of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2016; 19: 1–15.

64. Zheng W, Cai DB, Xiang YQ. Adjunctive intranasal esketamine for major depressive disorder: A systematic review of randomized double-blind controlled-placebo studies. *J Affect Disord*. 2020;265:63-70.

65. Zheng W, Gu LM, Sun CH. Comparative effectiveness of repeated ketamine infusions in treating anhedonia in bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord*. 2022;300:109-113.

66. Zhou W, Wang N, Yang C. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. Eur Psychiatry. 2014;29(7):419-23

11. ANEXOS

1. **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA INFUSÃO DE ESCETAMINA PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO

Leia a informação a seguir com atenção e discuta com familiares ou amigos se você assim desejar. Esclareça qualquer dúvida que tenha com a equipe médica caso haja alguma informação que não lhe pareça clara. A sua assinatura neste termo de consentimento confirmará que você esclareceu todas as dúvidas acerca desse protocolo de tratamento com Escetamina injetável para Depressão.

A Depressão é uma doença recorrente que dispõe de diferentes tratamentos aprovados no Brasil pelo órgão regulatório competente, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Porém, uma parcela de até 1/3 dos pacientes com Depressão não melhora adequadamente com os referidos tratamentos (dados da literatura científica). A Escetamina utilizada por via subcutânea tem demonstrado eficácia em uma expressiva parcela dos casos de depressão resistente ao tratamento com antidepressivos convencionais. Deste modo, você escolheu o presente tratamento por não apresentar resposta ao tratamento com os antidepressivos então aprovados no Brasil.

Em diferentes estudos, a administração de Escetamina por via subcutânea tem proporcionado uma melhora rápida da sintomatologia depressiva. A Escetamina é um medicamento amplamente utilizado em emergências e centros cirúrgicos com fins de sedação cirúrgica. A Escetamina, porém, não foi ainda aprovada pela ANVISA para tratar depressão.

Nesse protocolo de tratamento serão realizadas injeções de Escetamina subcutânea 1 vez por semana durante 6 semanas consecutivas. Durante esse protocolo a medicação psiquiátrica prescrita pelo seu médico deverá ser mantida. A Escetamina atua de forma adjunta à sua medicação antidepressiva.

Alguns questionários serão aplicados por profissionais treinados e capacitados para avaliação do quadro clínico antes do início do tratamento (avaliação psiquiátrica e avaliação neuropsicológica presenciais) e após 24 e 72 horas pós cada infusão (via telefone). Após 1 semana do término do protocolo serão realizadas outra avaliação psiquiátrica e neuropsicológica.

Amostras de sangue serão coletadas antes do tratamento com Escetamina e após 1 semana do término do protocolo de tratamento. O objetivo da coleta de sangue é a dosagem de substâncias do seu organismo que possam estar correlacionadas com os sintomas depressivos e assim, no futuro possamos saber quem se beneficiará do tratamento, por exemplo.

Todos os dados colhidos são confidenciais e sua identidade será preservada.

A. Procedimentos

1. Você será acompanhado(a) por um membro da equipe durante o procedimento.

2. Será feita injeção subcutânea do medicamento na região abdominal ou na parte posterior do braço.

3. O nível de oxigênio sanguíneo será verificado por um monitor conectado no seu dedo.

4. Sob supervisão médica, será injetada uma dose de Escetamina de acordo com o seu peso, podendo esta dose a critério médico, ser fracionada.

5. A sua frequência cardíaca e pressão arterial serão monitorados, já que arritmias e aumento da pressão podem ocorrer raramente.

6. Após a infusão, você será monitorado(a) por um período de até 3 horas e será então liberado(a) quando preencher os critérios de segurança para retornar à sua casa. Você não poderá dirigir ou operar máquinas pelo resto do dia e deverá deixar a unidade acompanhado(a) de alguém da sua confiança.

B. Riscos/Desconfortos

Todo procedimento apresenta possíveis riscos e desconfortos. Os seguintes eventos foram relatados em bula da Escetamina.

1. Riscos e efeitos colaterais relacionados à Escetamina normalmente dependem da dose da Escetamina. A dose utilizada é bem menor do que a indicada para procedimento anestésico e será administrada pela via que tem demonstrado apresentar menos efeitos colaterais e maior segurança. Adotando estas medidas, os efeitos colaterais costumam ser leves e autolimitados. Não há relato de efeitos colaterais persistentes.

Efeitos colaterais comuns (maior que 1% e menor que 10%: entre 1 em 100 e 10 em 100)

- **Sonhos vívidos e pesadelos**
- **Náusea e vômitos**
- **Aumento da produção de saliva**
- **Visão borrada**
- **Vertigem**
- **Experiência de 'estar fora do corpo' durante a infusão**
- **Aumento da frequência cardíaca durante a infusão (aproximadamente 20% da frequência cardíaca)**
- **Problemas na coordenação motora**
- **Aumento da pressão arterial**

Os possíveis efeitos colaterais desaparecem espontaneamente ou, caso necessário, após uso de outros medicamentos como ansiolíticos e anti-hipertensivos.

Efeitos colaterais incomuns (mais que 0,1% e menos que 1%: entre 1 em 1.000 e 10 em 1.000)

- **Movimentos involuntários nos braços, tensão muscular**
- **Visão dupla**
- **Manchas no corpo**
- **Dor no local de injeção**
- **Aumento da pressão ocular**

Efeitos colaterais raros (mais de 0,01% e menos de 0,1%: entre 1 em 10.000 e 10 em 10.000)

• Reação alérgica
• Frequência cardíaca irregular ou diminuída
• Redução da pressão arterial
• Arritmia cardíaca

Outros riscos

• O uso de Escetamina não deve ser realizado sem supervisão médica e sem prescrição médica, em função também do seu potencial de abuso.

• Pessoas com história de abuso ou dependência de drogas podem desenvolver dependência à Escetamina.

• Mesmo com doses subanestésicas, algumas pessoas apresentam sonolência ou mesmo dormem durante o procedimento.

• O uso da Escetamina não deve ser realizado em mulheres grávidas devido à falta de dados de segurança que corroborem sua utilização nessa população.

C. Benefícios

Diferentes estudos têm demonstrado que a Escetamina reduz significativamente os sintomas da depressão, com duração variável deste efeito. Deste modo, é recomendável manter a medicação prescrita pelo seu médico.

D. Manejo de Riscos e Orientações

Você deve relatar qualquer sintoma não usual à equipe. Pergunte à equipe médica se você tem qualquer dúvida a respeito das seguintes questões:

• Sua medicação
• Sua reação ao procedimento

Após a infusão, você não deve:

• Dirigir automóvel
• Ingerir bebidas alcoólicas
• Participar em atividades que requeiram concentração e habilidades motoras
• Sair desacompanhado

E. Mesmo tendo sido encaminhado(a) por profissional competente, você pode recusar o tratamento com Escetamina sem que isso afete o tratamento prescrito pelo seu médico. Em caso de recusa, favor comunicar assim que possível ao seu médico.

F. Para garantir a sua segurança, a equipe médica pode interromper o seu tratamento a qualquer momento, situação registrada em casos raros. Você também pode solicitar a interrupção do procedimento a qualquer momento.

G. Consentimento do paciente

Eu sei que a Escetamina é um medicamento aprovado pela ANVISA, mas não para o tratamento da depressão. Eu declaro que vou me submeter ao procedimento por minha livre e espontânea vontade e que posso pedir para interromper o protocolo de tratamento

a qualquer momento. Eu sei também que a equipe médica pode interromper o tratamento caso isso seja necessário para preservar a minha própria segurança. Eu pude esclarecer com a equipe sobre todas as minhas dúvidas e eles responderam todos os questionamentos de forma satisfatória.

Autorizo o uso dos dados em caráter confidencial para pesquisa.

• A minha assinatura atesta que eu li toda a informação acima.

• Eu entendi as condições e procedimentos relacionados ao tratamento

Data _____

Nome do paciente _____

Assinatura do paciente _____

Carimbo e assinatura do médico _____

Declaro que li e entendi o texto acima e da forma como me foi descrito pelo pesquisador. Declaro que concordo em participar do estudo e autorizo que as informações coletadas em meus registros sejam verificadas. Em seguida, confirmo com minha assinatura.

Assinatura do paciente _____

Eu, por meio deste, confirmo que o participante deu seu livre consentimento para participar deste estudo.

Assinatura do pesquisador _____

2. Questionário Sociodemográfico

Questionário Sociodemográfico

ID REDCAP 2019	_____ (_19)
Origem do Encaminhamento	◯ UBS ◯ Ambulatorio Especializado ◯ Pronto Socorro ◯ Psiquiatria-UNIFESP ◯ Convênio ◯ Clínica Particular ◯ Informação não registrada
Data de Nascimento	_____
IDADE	_____
sexo	◯ feminino ◯ masculino ◯ ignorado
Naturalidade	◯ São Paulo - SP ◯ Grande SP ◯ Interior ◯ Outro estado ◯ Outro país ◯ Informação não registrada
Procedencia	◯ São Paulo - SP ◯ Grande SP ◯ Interior ◯ Outro estado ◯ Outro país ◯ Informação não registrada
Procedencia (tempo em anos)	_____
Estado Civil	◯ solteiro ◯ casado ou união estável ◯ separado/ divorciado ◯ viúvo ◯ Informação não registrada
Numero de Filhos	_____
Escolaridade	◯ analfabeto ◯ 1 a 4 anos ◯ 5 a 8 anos ◯ 8 a 11 anos ◯ superior incompleto ◯ superior completo ◯ Informação não registrada

ANOS DE ESCOLARIZAÇÃO Preencher até que ano estudou, por exemplo: 4a série = 4 7a série = 7 Ensino Médio Completo = 11 Superior Completo = 16	_____
Etnia	◯ Branco ◯ Negro ◯ Pardo ◯ Indígena ◯ Amarelo ◯ Informação não registrada
Religiao	◯ Sim ◯ Não ◯ Informação não registrada
Afiliação religiosa	◯ Ateu ◯ Católico ◯ Evangélico ◯ Espírita ◯ Umbandista ◯ Teísta ◯ Outros ◯ Informação não registrada
Profissao	_____
Ocupação	◯ empregado ◯ desempregado ◯ afastado ◯ aposentado ◯ dona-de-casa ◯ estudante ◯ trabalho informal ◯ Informação não registrada
Renda Familiar (salários mínimos)	◯ Menor que 1 ◯ 1 a 3 ◯ 4 a 6 ◯ 7 a 10 ◯ acima de 10 ◯ Informação não registrada
Mora sozinho?	◯ Sim ◯ Não ◯ Informação não registrada
Tem suporte familiar/social?	◯ Sim ◯ Não ◯ Informação não registrada
Autonomia	◯ independente ◯ parcialmente dependente ◯ dependente completamente ◯ interdição ◯ Informação não registrada

3. Questionário Clínico

Confidential

Questionário Clínico

ID REDCAP 2019	_____ (_19)
Trauma na infância	◯ Não ◯ Abuso sexual ◯ Abuso físico ◯ Negligência física ◯ Negligência emocional ◯ Informação não registrada
IDADE de início da doença (1° episódio de humor)	_____
IDADE de início primeiro tratamento psiquiátrico	_____
N° episódios de depressão (incluir episódio atual)	_____
N° episódios de mania	◯ Nenhum ◯ 1-5 ◯ 6 -10 ◯ 11 -20 ◯ > 20 ◯ Informação não registrada
Polaridade predominante	◯ Sem predominancia ◯ Mania ◯ Hipomania ◯ Depressão ◯ Misto ◯ Informação não registrada
Sintomas Psicóticos	◯ Sim ◯ Não ◯ Informação não registrada
Numero de Internações Psiquiátricas	_____
Numero de Tentativas de Suicidio	_____
Tempo total incapacitado para o trabalho em anos	_____
Fez ECT?	◯ Sim ◯ Não ◯ Informação não registrada
Psicoterapia	◯ Sim ◯ Não ◯ Informação não registrada

Modalidade de Psicoterapia

_____

Exercicio físico

◯ Não
◯ 1 vez/ semana
◯ 2 vezes/ semana
◯ 3 vezes/ semana
◯ 4 ou mais vezes/ semana
◯ Informação não registrada

Antecedentes Familiares - Pai ou Mae

☐ Nenhum
☐ Depressão
☐ Transtorno Bipolar
☐ Dependencia/ Abuso Subst
☐ Esquizofrenia
☐ Tentativa de Suicidio
☐ Morte por Suicídio
☐ Outros
☐ Não sabe
☐ Informação não registrada

Caso tenha clicado em Outros, descreva aqui

_____

Antecedentes Familiares - Irmãos

☐ Nenhum
☐ Depressão
☐ Transtorno Bipolar
☐ Dependencia/ Abuso Subst
☐ Esquizofrenia
☐ Tentativa de Suicidio
☐ Morte por Suicídio
☐ Outros
☐ Não sabe
☐ Informação não registrada

Caso tenha clicado Outros, descreva aqui

_____

Antecedentes Familiares - Filhos

◯ Nenhum
◯ Depressão
◯ Transtorno Bipolar
◯ Dependencia/ Abuso Subst
◯ Esquizofrenia
◯ Tentativa de Suicidio
◯ Morte por Suicídio
◯ Outros
◯ Não sabe
◯ Informação não registrada

Caso tenha clicado em outros, descreva aqui

_____

Caso tenha outros Antecedentes Familiares, descreva aqui

_____

PESO (kg)

_____

ALTURA (m)

_____

IMC	_____
Classificação do IMC	◯ Obesidade grau 3 IMC >=40 ◯ Obesidade grau 2 IMC 35-39.9 ◯ Obesidade grau 1 IMC 30-34,9 ◯ Sobrepeso IMC 25-29.9 ◯ Eutrofia IMC 18,5-24,9 ◯ Peso insuficiente IMC < 18.5
Circunferência Cervical (cm)	_____
Circunferência Abdominal (cm)	_____
Consumo de álcool	◯ Não ◯ Sim ◯ Informação não registrada
Número de doses por semana?	_____
Tabagismo	◯ Não ◯ Sim (atualmente) ◯ No passado ◯ Informação não registrada
Número de cigarros por dia	_____
Quantos anos é/foi fumante?	_____
Outras Drogas	◯ Não ◯ Sim ◯ Informação não registrada
Consumo de Substancia	☐ Maconha ☐ Cocaína ☐ Alucinógenos ☐ Solventes Voláteis ☐ Informação não registrada ☐ Estimulantes ☐ Opióides ☐ Outros ☐ Nenhuma
Menopausa	◯ Não ◯ Sim ◯ Informação não registrada
Data da última menstruação	_____

Comorbidades Clínicas	☐ Nenhuma ☐ Obesidade ☐ Hipertensào Arterial ☐ Diabetes Mellitus ☐ Fibromialgia ☐ Dislipidemia ☐ Hipotireoidismo ☐ Outras ☐ Informação não registrada
Outras Comorbidades Clínicas	_____
Antidepressivos em uso (ISRS)	☐ Nenhum ☐ Fluoxetina ☐ Sertalina ☐ Citalopram ☐ Escitalopram ☐ Fluvoxamina ☐ Paroxetina
Dose em uso de ISRS	_____
Antidepressivos em uso (ISRN)	☐ Nenhum ☐ Venlafaxina ☐ Desvenlafaxina ☐ Duloxetina ☐ Outros
Dose em uso ISRN Caso tenha clicado em outros, descreva aqui	_____
Antidepressivos Tricíclicos em uso	☐ Nenhum ☐ Amitriptilina ☐ Clomipramina ☐ Nortriptilina ☐ Imipramina ☐ Outros
Dose em uso de Tricíclicos	_____
Outros antidepressivos	☐ Nenhum ☐ Bupropiona ☐ Mirtazapina ☐ Trazodona ☐ Vortioxetina
Antipsicóticos em uso	☐ Nenhum ☐ Aripiprazol ☐ Quetiapina ☐ Olanzapina ☐ Risperidona ☐ Haloperidol ☐ Lurasidona
Dose de Antipsicótico em uso	_____

Estabilizadores de Humor em uso	☐ Nenhum ☐ Carbonato de Litio ☐ Valproato de Sódio ☐ Lamotrigina
Dose de Estabilizadores de Humor em uso	_____
Benzodiazepínicos em uso	☐ Nenhum ☐ Clonazepam ☐ Alprazolam ☐ Bromazepam
Dose de Benzodiazepínico em uso	_____
Outros Medicamentos em uso	_____
Psicotrópicos usados anteriormente	_____

4. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

Confidential

MADRS

ID REDCAP 2019

_____
(_19)

Data da avaliação

_____

1. Tristeza relatada: Relatos de humor deprimido, independente de isto estar ou não refletido na aparência do paciente. Inclui melancolia, desânimo, pessimismo e ausência de esperança. Avaliar de acordo com a intensidade, duração e o grau em que o humor é influenciado por eventos.
(- Na última semana, você se sentiu triste ou
infeliz?

- Chegou a ficar deprimido? Se sim: Você pode descrever como tem sido isto? Se não sabe: Quanto isto foi
ruim?

- Se deprimido: A sensação chegou a melhorar com o acontecimento de algum evento positivo? Quanto o seu humor melhorou? O sentimento desapareceu por completo em algum momento? Com que frequência o seu humor melhorou esta semana? O que o fez se sentir melhor?
- Com que frequência você se sentiu deprimido na última semana? Se não sabe: Quantos dias da semana você se sentiu assim? Quanto tempo de cada
dia?

- Na última semana como você se sentiu em relação ao futuro? Tem se sentido desanimado ou pessimista? Sobre o que você tem pensado? Quanto você tem se sentido desanimado ou pessimista? Com que frequências você tem se sentido assim? Quanto tempo por dia?)

◯ 0. Não há tristeza
◯ 1.
◯ 2. Aparenta desanimado, mas pode se descontrair sem dificuldade
◯ 3.
◯ 4. Parece triste e infeliz a maior parte do tempo
◯ 5.
◯ 6. Parece infeliz o tempo todo. Extremamente desanimado

2. Tristeza aparente: Tristeza aparente: Aparência de desânimo, tristeza, pessimismo refletidas na fala, expressão facial e postura.
(- Na última semana, você acha que pareceu triste ou deprimido para as outras pessoas? Alguém lhe disse que você parecia triste
abatido?

- E ao se olhar no espelho? Você acha que parecia desanimado ou
deprimido?

- Se sim: Quanto triste ou deprimido você acha que parecia? Durante a última semana quanto tempo você acha que pareceu triste ou
deprimido?

- Foi difícil para você sorrir ou rir na última semana?)

◯ 0. Não há tristeza
◯ 1.
◯ 2. Aparenta desanimado, mas pode se descontrair sem dificuldade
◯ 3.
◯ 4. Parece triste e infeliz a maior parte do tempo
◯ 5.
◯ 6. Parece infeliz o tempo todo. Extremamente desanimado

3. Tensão interior: Tensão interior: Sentimentos de desconforto indefinido, nervosismo, conflitos internos, tensão mental com tendência a evoluir para medo, angústia ou pânico. Classificar conforme intensidade, frequência, duração e necessidade de ser tranquilizado.
(- Você se sentiu tenso na última semana semana? Sentiu-se nervoso ou ansioso? Se sim: Você pode descrever como tem sido isto? Quanto ruim tem sido
isto?

- E sobre sentir medo de que algo ruim possa
acontecer?

- Durante a última semana que proporção do tempo você se sentiu ansioso ou
tenso?

- Você entrou em pânico na última semana? Se sim: Pode descrever essa situação? Com que frequência você sentiu assim?

- Se respondeu sim para qualquer sintoma de tensão: Quanto tem sido difícil controlar esses sentimentos? O que tem sido preciso para acalmá-lo? Alguma coisa o fez sentir-se mais calmo?)

◯ 0. Calmo. Tensão interna apenas passageira
◯ 1.
◯ 2. Sentimentos ocasionais de irritabilidade e de mal-estar mal definido
◯ 3.
◯ 4. Sentimentos contínuos de tensão interna ou pânico intermitente que o paciente só pode superar com dificuldade
◯ 5.
◯ 6. Medo ou angústia permanente. Pânico invasor.

4. Sono prejudicado: Duração ou profundidade do sono reduzidas em relação ao padrão normal do paciente quando está bem.
(- Como foi seu sono na última semana? Quantas horas você tem dormido em comparação com o
usual?

- Você tem apresentado problemas para adormecer? Quanto tempo você demorou para adormecer na última semana? Quantas
noites?

- Você tem conseguido dormir durante toda noite? Você tem acordado no meio da noite? Quanto tempo você leva para pegar no sono novamente? Quantas
noites?

- Houve algumas manhãs nesta última semana em que você acordou mais cedo do que o seu habitual?)

◯ 0. Dorme como usualmente
◯ 1.
◯ 2. Leve dificuldade para dormir, ou sono levemente reduzido, leve ou agitado
◯ 3.
◯ 4. Sono reduzido ou interrompido pelo menos duas horas
◯ 5.
◯ 6. Menos de duas ou três horas de sono

5. Redução do apetite: Perda do apetite comparada ao estado normal do paciente. Classificar por perda da vontade de se alimentar ou necessidade de fazer esforço para se alimentar.

(- Como estava o seu apetite na última semana em relação ao habitual?

- Se não está reduzido: Você tem tido menos interesse em comida? Quanto menos?

- O sabor da comida tem sido tão bom como de costume? Se menos: quanto menos? Ela tem algum sabor?

- Você precisou se esforçar para comer ou alguém precisou insistir para que você comesse?)

◯ 0. Apetite normal ou aumentado
◯ 1.
◯ 2. Apetite levemente reduzido
◯ 3.
◯ 4. Falta de apetite. Alimentos sem gosto
◯ 5.
◯ 6. Só come se for persuadido

6. Dificuldade de concentração: Desde dificuldade em organizar os pensamentos até falta de concentração incapacitante. Classificar conforme intensidade, frequência e grau de incapacidade produzida.
(- Na última semana você teve dificuldade para se concentrar ou organizar os seus pensamentos? Se sim: Você pode me dar alguns exemplos? Você conseguiu se concentrar na leitura de um livro ou jornal? Você precisa ler a mesma coisa várias vezes? Você consegue acompanhar um filme ou um programa da televisão?

- Com que frequência isto aconteceu na última semana? Isto lhe causou algum problema?

- Você tem dificuldade em manter ou acompanhar uma conversa? Se sim: Quanto isto foi ruim? Com que frequência isto aconteceu na última semana?)

◯ 0. Não há dificuldade de concentração
◯ 1.
◯ 2. Dificuldades ocasionais para reunir seus pensamentos
◯ 3.
◯ 4. Dificuldades para se concentrar e manter sua atenção, o que reduz a capacidade para a leitura ou para sustentar uma conversa
◯ 5.
◯ 6. Incapaz de ler ou de conversar sem grande dificuldade

7. Lassidão: Dificuldade para iniciar ou lentidão para iniciar e realizar atividades rotineiras.
(- Você teve alguma dificuldade para começar atividades na última semana? Se sim: Quais atividades? Quanto isto foi
ruim?

- Você teve dificuldade para começar atividades simples do dia-a-dia (como se vestir, escovar os dentes, tomar banho)?

- Você se sente bem depois de começar as atividades? Você precisa se esforçar para concluir as atividades?

- Há alguma coisa que você precisaria ter feito e que não conseguiu fazer? Você precisou de ajuda para realizar suas atividades? Se sim: Quais atividades? Com que
frequência?

- Você executou suas atividades rotineiras mais lentamente do que o usual? Se sim: O quê por exemplo? Quanto isto foi ruim?)

◯ 0. Quase nenhuma dificuldade para iniciar algo; sem lentidão
◯ 1.
◯ 2. Dificuldades para iniciar atividades
◯ 3.
◯ 4. Dificuldades para iniciar atividades rotineiras, que são efetuadas com esforço
◯ 5.
◯ 6. Grande lassidão. Incapaz de fazer nada sem ajuda

8. Incapacidade de sentir: Experiência subjetiva de interesse reduzido no que está ao seu redor ou nas atividades que normalmente eram prazerosas. A capacidade de reagir com a emoção adequada às circunstâncias ou às pessoas está reduzida.
(- Você tem estado menos interessado nas coisa que o cercam ou nas atividades de que costumava gostar? Se sim: Quais atividades? O quanto você está menos interessado nessas
coisas?

- Quais as coisas que lhe deram prazer essa última semana? O quanto você as apreciou?

- Houve alguma alteração na sua capacidade de sentir emoções? Você sente coisas como raiva, tristeza, prazer menos intensamente do que costumava sentir? Se sim: Pode me falar mais sobre isso? Se não sabe: Você consegue sentir alguma
emoção?

- Seus sentimentos em relação à família e aos amigos mudaram de alguma forma? Se sim: Você tem menos sentimentos em relação a eles do que costumava ter?)

◯ 0. Interesse normal pelo mundo externo e pelas pessoas
◯ 1.
◯ 2. Capacidade reduzida para obter prazer com seus interesses habituais
◯ 3.
◯ 4. Perda de interesse pelo mundo externo. Perda de sentimentos pelos amigos e conhecidos
◯ 5
◯ 6 Sentimento de estar paralisado emocionalmente, incapacidade para ressentir, raiva, tristeza ou prazer, e impossibilidade completa ou mesmo dolorosa de sentir algo pelos parentes e amigos próximos

9. Pensamentos pessimistas: Pensamentos de culpa, inferioridade, auto reprovação, pecado, remorso e ruína.
(- Durante a última semana, você de alguma maneira se criticou ou teve a sensação de ser um fracasso? Você se culpou por coisas que fez ou que deixou de fazer? Se sim: Sobre o que tem pensado? Com que frequência tem sentido
assim?

- Na última semana você se sentiu culpado de alguma coisa? E quanto a se sentir como se tivesse feito algo ruim ou pecaminoso? Se sim: Sobre o que tem pensado? Com que frequência tem se sentido assim?)

◯ 0. Não há idéias pessimistas
◯ 1.
◯ 2. Idéias intermitentes de fracasso, de auto-acusação ou de auto-depreciação
◯ 3.
◯ 4. Auto-acusações persistentes ou idéias de culpabilidade ou de pecado precisas, mas ainda racionais. Pessimismo crescente à respeito do futuro.
◯ 5.
◯ 6. Idéias delirantes de ruína, remorsos ou pecado imperdoável. Auto-acusações, absurdas e com convicção.

10. Pensamentos suicidas: Sentimento de que a vida não vale a pena, que a morte natural seria bem vinda, pensamentos ou planos para suicídio. O fato de já ter tentado suicídio não deve influenciar na classificação desse item.
(- Na última semana você sentiu como se não valesse a pena viver? Se não: teve sentimento de estar cansado da vida? Se sim: fale-me mais sobre isto. Com que frequência você tem se sentido
assim?

- Nesta última semana você sentiu que era melhor estar morto? Se sim: fale-me mais obre isto. Com que frequência você tem se sentido
assim?

- Na última semana você pensou em se ferir ou se matar? Se sim: o que você pensou em relação isto? Com que frequência você teve esses pensamentos? Quanto tempo eles duraram? Você chegou a fazer planos? Se sim: que planos são estes? Você fez algum preparativo para executar esses planos? Você falou com alguém sobre isto?)

◯ 0. Goza da vida ou a vive como ela vem.
◯ 1.
◯ 2. Cansado da vida, idéias de suicídio apenas passageiras.
◯ 3.
◯ 4. Gostaria de estar morto. As idéias de suicídio são frequentes e o suicídio é considerado uma solução possível, mas sem projeto ou intenção precisa.
◯ 5.
◯ 6. Projetos explícitos de suicídio se tiver oportunidade. Preparativos de suicídio.

MADRS TOTAL

5. Young Mania Rating Scale

YMRS

ID REDCAP 2019

_____
(_19)

ESCALA DE YOUNG PARA AVALIAÇÃO DE MANIA (YOUNG MANIA)

1. HUMOR E AFETO ELEVADOS

◯ Ausente.
◯ Humor e afeto discreta ou possivelmente aumentados quando questionado.
◯ Relato subjetivo de elevação clara do humor.
◯ Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso.
◯ Eufórico; risos inadequados, cantando

2. AUMENTO DE ATIVIDADE MOTORA E ENERGIA

◯ Ausente.
◯ Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motoras.
◯ Apresenta-se animado ou com gestos aumentados.
◯ Energia excessiva; as vezes, hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado).
◯ Excitação psicomotora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado).

3. INTERESSE SEXUAL

◯ Normal; sem aumento.
◯ Discreta ou possivelmente aumentado.
◯ Descreve aumento subjetivo quando questionado.
◯ Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto relato de hipersexualidade.
◯ Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou por outras pessoas

4. SONO

◯ Não relata diminuição do sono.
◯ Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos que o habitual.
◯ Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos que o habitual.
◯ Relata diminuição da necessidade de sono.
◯ Nega necessidade de sono

5. IRRITABILIDADE

◯ Ausente.
◯ Subjetivamente aumentada.
◯ Irritável em alguns momentos da entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria.
◯ Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo.
◯ Hostil; não cooperativo; entrevista impossível.

6. FALA (VELOCIDADE E QUANTIDADE)

◯ Sem aumento.
◯ Percebe-se mais falante que o seu habitual
◯ Aumento da velocidade ou da quantidade da fala em alguns momentos; verborréico,as vezes com solicitação, consegue-se interromper a fala.
◯ Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende as solicitações, fala junto com o entrevistador).
◯ Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).

7. LINGUAGEM/DISTÚRBIO DO PENSAMENTO

◯ Sem alterações.
◯ Circunstancial, pensamentos rápidos.
◯ Perde objetivos do pensamento; muda de assunto frequentemente; pensamentos muito acelerados.
◯ Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldades para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante.
◯ Incoerência; comunicação impossível.

8. CONTEÚDO DOS PENSAMENTOS

◯ Normal.
◯ Novos interesses e planos compatíveis com a condição sociocultural do paciente, mas questionáveis.
◯ Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição socioeconômica do paciente; hiper religioso .
◯ Idéias supervalorizadas.
◯ Delírios.

9. COMPORTAMENTO DISRUPTIVO AGRESSIVO

◯ Ausente.
◯ Sarcástico; barulhento, as vezes, desconfiado.
◯ Ameaça o entrevistador, gritando; entrevista dificultada.
◯ Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

10. APARÊNCIA

◯ Arrumado e vestido apropriadamente.
◯ Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados.
◯ Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero.
◯ Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante.
◯ Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras.

11. INSIGHT (DISCERNIMENTO)

◯ Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento.
◯ Insight duvidoso: com argumento admite possível doença e necessidade de tratamento.
◯ Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não relaciona com a doença ou discorda da necessidade de tratamento.
◯ Insight ausente: com argumento admite de forma vaga alteração comportamental, mas não relaciona com a doença ou discorda da necessidade de tratamento.
◯ Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.

YMRS ESCORE TOTAL

_____

6. Maudsley Staging Method

Confidential

Maudsley

ID REDCAP 2019	_____ (_19)
1) Duracao dos sintomas	◯ Aguda (< =12 meses) ◯ Subaguda (13-24 meses) ◯ Crônica (>24 meses)
2) Falhas no tratamento	◯ 1-2 Medicacoes ◯ 3-4 Medicacoes ◯ 5-7 Medicacoes ◯ 8-10 Medicacoes ◯ >10 Medicacoes
3) Severidade dos sintomas	◯ Subsindromico ◯ Sindromico leve ◯ Sindromico moderado ◯ Sindromico grave sem psicose ◯ Sindromico grave com psicose
4) Estrategias de associacao	◯ Nao usada ◯ Usada
5) ECT	◯ Nao usada ◯ Usada
Maudsley Escore Total	_____