

MARINHA DO BRASIL
HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS
ESCOLA DE SAÚDE DA MARINHA
DIVISÃO DE ENSINO SUPERIOR

AUTOR: ALEX KRAMBECH FONSECA
ORIENTADOR: HÉRCULES TENÓRIO C. P. DA MOTTA

CETAMINA ENDOVENOSA COMO PRINCIPAL MEIO DE AÇÃO RÁPIDA NA
SUICIDALIDADE: REVISÃO DA LITERATURA

RIO DE JANEIRO

2021

CETAMINA ENDOVENOSA COMO PRINCIPAL MEIO DE AÇÃO RÁPIDA NA SUICIDALIDADE: REVISÃO DA LITERATURA

RESUMO

No mundo, cerca de 800 mil pessoas morrem anualmente por suicídio e este número é, também, consequência da demora de resposta terapêutica. No entanto, a cetamina é um medicamento inovador e seguro de resposta rápida e eficaz que tem sido utilizado para contribuir na redução de suicídios. Diferente dos tradicionais antidepressivos, uma de suas vantagens é a possibilidade de diferentes vias de administração com rápida resposta. Com isto, objetivou-se com este estudo demonstrar que a administração da cetamina via intravenosa é eficaz, segura e mais citada na literatura na abordagem imediata do suicídio. Portanto, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados virtuais PubMed, SiELO, BVS e Google Scholar dos termos "ketamine" e "suicide", sendo incluídos estudos de confiabilidade e relevância metodológica e científica, publicados desde 2016, contendo análises sobre o suicídio de forma isolada ou comórbido a transtornos de humor. A hipótese a ser estudada teve por base demonstrar que a aplicação intravenosa da cetamina possibilita resultados mais favoráveis na prevenção ao suicídio. Possuindo maior número de estudos e resultados positivos especialmente no ambiente de emergência psiquiátrica. Sendo assim, espera-se que os serviços que lidam com a crise suicida sejam capazes de estabelecer protocolos para infusão endovenosa da cetamina. Como também, que novos estudos sejam publicados incorporando mais relevância aos dados até aqui encontrados, de tal forma que em breve a cetamina esteja disponível para uso na maioria dos serviços de atenção à saúde mental do país.

PALAVRAS-CHAVE: Cetamina, suicídio, emergência psiquiátrica e resposta rápida.

INTRAVENOUS KETAMINE AS THE MAIN MEANS OF RAPID ACTION IN SUICIDALITY: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Worldwide, around 800 thousand people die by suicide annually and this number is also a consequence of the delay in therapeutic response. However, ketamine is an innovative and safe drug with a quick and effective response that has been used to contribute to the reduction of suicide rates. Unlike the traditional antidepressants, one of its advantages is the possibility of different routes of administration with a quick response. The objective of this study is to demonstrate that the administration of intravenous ketamine is effective, safe and the most mentioned in the literature in the immediate approach to suicide. For this, a search in the virtual databases PubMed, SiELO, BVS and Google Scholar was carried out for the terms "ketamine" and "suicide", including studies of reliability and methodological and scientific relevance, published since 2016, containing analyzes on suicide isolated or comorbid with affective disorders. The hypothesis to be studied is based on demonstrating that the intravenous application of ketamine provides more favorable results in the suicide prevention. Having a larger number of studies and more favorable results, especially in the psychiatric emergency environment. Therefore, it is expected that services that deal with suicidal crises will be able to establish protocols for intravenous ketamine infusion. As well, it is expected that new studies will be published incorporating more relevance to the data found so far, such that ketamine will soon be available for use in most mental health care services in the country.

KEYWORDS: Ketamine, suicide, psychiatric emergency and rapid response.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. MATERIAL E MÉTODOS	2
3. REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1 CETAMINA	4
3.2 CETAMINA E SUICIDALIDADE.....	5
3.3 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO	6
4. DISCUSSÃO	8
5. CONCLUSÃO	10
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	11

1.INTRODUÇÃO

O suicídio é uma condição complexa e multifatorial, considerado atualmente uma questão de saúde pública devido a crescente de casos mundo afora (Ballard et al. 2018). O termo “suicidalidade” empregado nesta revisão, busca englobar em um constructo as nuances do comportamento suicida, que envolve as ideações sejam passivas (ter a morte como algo bem-vindo, caso ocorra), ativas (desejo de se matar ou um planejamento objetivando o autoextermínio), as tentativas de suicídio, suicídios consumados e a ambivalência vivenciada pelos pacientes em crise suicida.

Dados do Ministério da Saúde do Brasil e da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam para números cada vez maiores de mortes por suicídio no Brasil e o no mundo. O arsenal terapêutico disponível até então para se tratar a suicidalidade, a exemplo da Clozapina e do Lítio -aprovadas pela FDA (Food and Drug Administration), proporcionam resultados modestos e levam em média de 2 a 4 semanas para que seu efeito seja atingido (Siegel et al, 2021). Especialmente nos departamentos de emergência, nunca se tornou tão necessária uma abordagem assertiva, segura e, principalmente, de ação rápida para se tratar a suicidalidade.

Neste contexto o reposicionamento na utilização da cetamina, um anestésico por origem, em doses sub-anestésicas (0,2 mg/kg - 0,5 mg/kg) para o tratamento de sintomas depressivos, seja na depressão unipolar ou bipolar, tem chamado a atenção de pesquisadores como a grande novidade para o tratamento da depressão e suicidalidade desde o desenvolvimento da imipramina (Lacerda & Del Porto, 2020).

Portanto, este estudo tem por objetivo realizar um levantamento bibliográfico a fim de demonstrar o efeito antidepressivo potente e rápido da cetamina, por meio de estudos consistentes desenvolvidos em diversos centros de pesquisa, especialmente a partir dos anos 2000.

2.MATERIAL E MÉTODOS

Segundo Gerhardt & Silveira (2019) pesquisa é algo por si inacabado, que nos aproxima da realidade e quando apropriada pela ciência utiliza-se de métodos e nos leva ao caminho de uma intervenção fundamentada.

A pesquisa realizada tem natureza básica, abordada de forma qualitativa, utilizando-se de revisão da literatura. Desde os tempos remotos da ciência, a exemplo de Newton e Galileu, a pesquisa qualitativa esteve atrelada ao método científico, sendo indissociável dos processos da pesquisa quantitativa, dando-lhe muito mais que fundamentação (Stake, 2011).

Por se tratar de uma revisão da literatura, foi utilizada uma abordagem qualitativa para tratamento dos dados devido à interpretação que se fará acerca das fontes exploradas. Conforme citado acima, tem-se como linha de raciocínio o hipotético-dedutivo, partindo-se da hipótese para se chegar à resolução viável do problema.

De acordo com Nascimento (2016) uma das propostas da pesquisa básica é gerar novos conhecimentos. Não se prende à aplicação prática dos resultados, porém, é essencial para o progresso da ciência. A pesquisa exploratória permite familiarização do pesquisador com a questão explorada, tornando-a mais clara.

O estudo foi desenvolvido e classificado de forma que fosse possível atingir o objetivo de forma mais eficiente. Para melhor exploração deste estudo, observou-se que ele é classificado como Exploratório devido ao fato do uso de fontes bibliográficas disponíveis em bases de dados virtuais e descritivo por ser possível descrever todo o processo.

Como instrumento para coleta de dados utilizou-se resumos através de fichamentos. Tendo como base os artigos de maior relevância sobre o assunto a fim de se obter uma melhor apreciação do conteúdo apresentado no trabalho. Sendo assim, é possível levantar as informações mais importantes sobre o tema que servirá como fonte de dados para a revisão de literatura.

Para a realização desta revisão de literatura foram realizadas buscas de artigos científicos nacionais e internacionais nas bases de dados virtuais Google Scholar, PubMed, SciELO e BVS. Para isto, os trabalhos que correlacionaram no título as palavras *ketamine*, *suicide* e *suicidal ideation*, foram selecionados tendo como critério de inclusão o ano de publicação (a partir de 2016).

Passou-se, então, à leitura dos resumos buscando preferencialmente estudos de casos clínicos randomizados em que o suicídio em toda a sua complexidade estivesse sendo analisado, seja individualmente ou em associação a transtornos do humor, tendo como forma de tratamento a cetamina. Foram incluídos os 20 estudos selecionados como mais inovadores e relevantes cientificamente que favoreceram a utilização do fármaco em discussão.

Desse modo, a metodologia adotada buscou compilar os resultados de pesquisas acadêmicas recentes e validadas cientificamente (preferência por ensaios clínicos randomizados), na intenção de demonstrar a relevância do assunto abordado nesta esta revisão de literatura.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CETAMINA

Devido a ação neurológica da cetamina, que inicialmente foi aprovada pela Food And Drugs (FDA) nos anos de 1970 como anestésico, pesquisadores têm estudado seu efeito, e de seus enantiômeros, no tratamento de transtornos de humor, crise suicida e dor crônica. Acredita-se que a ação antidepressiva esteja relacionada a seu elevado potencial antagonista dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) e agonista dos receptores AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico), gerando aumento da atividade glutamatérgica em regiões pré-frontais. Além disso, a cetamina apresenta ação anticolinérgica e aminérgica (promovendo aumento do tônus dopaminérgico, setoronérgico e noradrenérgico) além de ser agonista opioide (Lacerda & Del Porto, 2020).

O enantiômero S(+) (escetamina ou dextrocetamina) possui afinidade quatro vezes maior que o R(-) cetamina pelo receptor NMDA. Além disso, possui como vantagem redução de amnésia anterógrada, rápida recuperação da função cerebral e melhores propriedades neuroprotetoras. Apresenta perfil farmacológico complexo (interage com receptores AMPAR, e os do cainato e se liga a receptores opióides, colinérgicos e serotoninérgicos), tem sido cada vez mais estudada com a finalidade de atuar no tratamento rápido da ideação suicida, visto que aproximadamente 90% desses casos estão associados a sintomas depressivos (Berradis et al. 2018).

Pioneiro na investigação da ação dos antagonistas NMDA, Berman e colaboradores (2000) por meio de um estudo duplo cego, randomizou 09 pacientes e obteve como resultado expressiva redução dos sintomas depressivos nos pacientes que receberam cetamina venosa em comparação ao grupo placebo (solução salina), mesmo com amostra tão pequena, um estudo

animador. A partir desse estudo sobre depressão maior, novas pesquisas surgiram com intuito de avaliar os possíveis efeitos da cetamina no contexto do suicídio.

3.2 CETAMINA E SUICIDALIDADE

O aumento dos atendimentos em departamentos de emergência, sejam em hospitais gerais ou serviços de referência em saúde mental, da crise suicida e de comportamentos autolesivos demonstra a necessidade de protocolos seguros e eficazes que diminuam custos e morbimortalidade.

Em um estudo duplo cego randomizado, Domany e colaboradores (2019), selecionaram 18 pacientes que buscaram o departamento de emergência de um serviço de referência em saúde mental. Nove pacientes foram selecionados aleatoriamente para receber infusão de cetamina (0,2 mg/kg) e os outros nove para receber solução salina como placebo. De 90 a 180 minutos de infusão, 88% ($p < 0,05$) dos pacientes do grupo da cetamina remitiram dos sintomas suicidas em comparação a 33% ($p < 0,05$) do grupo placebo. Nenhum evento adverso foi observado.

Diante do aumento da incidência de suicídio entre militares norte-americanos, Burger e colaboradores (2016), realizaram um ensaio clínico duplo cego randomizado, onde incluíram pacientes que pontuaram 4 pontos ou mais na Escala de Suicidalidade de Beck (BSS) e mais que 8 pontos na Escala de Desesperança de Beck (BHS), excluíram pacientes com histórico de psicose e realizaram teste toxicológico. Dez pacientes foram catalogados no estudo, sendo que 3 receberam cetamina (0,2 mg/kg) e 7 receberam placebo. Os resultados foram favoráveis à cetamina com franca redução nas escalas, 4 h após a infusão da droga, provando ser capaz de proporcionar resposta rápida. Por volta do 14º dia ambos os grupos se mantiveram com baixas pontuações nas escalas de avaliação. Também não se observou efeitos adversos graves. Por ser uma medicação nova na abordagem da suicidalidade e até mesmo da depressão, única com efeito rápido, a maioria dos estudos a comparam com placebo (solução salina).

Grunebaum e colaboradores (2018) conduziram um ensaio clínico randomizado pioneiro utilizando Midazolam como placebo ativo, em pacientes portadores de Transtorno Depressivo Maior pelo DSM-IV TR. A intervenção se deu em infundir cetamina (0,5 mg/kg) endovenosa ou midazolam (0,02 mg/kg) diluído em 100 mL de solução salina, ambos em 40 minutos. No primeiro dia de avaliação 55% do grupo da cetamina alcançaram redução na pontuação da Escala de Ideação Suicida (SSI) e 33% no grupo do midazolam. Nas avaliações subsequentes, os resultados continuaram favoráveis à cetamina. Foi visto que as ideias suicidas remitiram por 6 semanas, 4 semanas a mais que outros estudos e creditam à otimização do ensaio psicofarmacológico após a aplicação única da cetamina. Destaca-se que neste estudo houve rápida remissão das ideias suicidas sem tanta resposta nos sintomas depressivos.

É interessante ressaltar que mesmo havendo redução nas escalas que avaliam os pensamentos suicidas, existe certa independência entre a resposta obtida para ideias suicidas em relação aos sintomas depressivos sobrepostos. Tal fato é importante, pois sabe-se que em sua grande maioria, os pensamentos suicidas estão atrelados a transtornos do humor, como depressão e transtorno afetivo bipolar cujo sintoma principal é o humor entristecido.

3.3 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

A cetamina é uma droga lipo e hidrossolúvel, o que a permite ser administrada por diversas vias, obtendo-se variados índices de biodisponibilidade. Sofre intensa metabolização de primeira passagem no fígado, sendo recomendadas as vias parenterais: endovenosa, intramuscular, subcutânea e intranasal, sendo esta via a única aprovada para uso no Brasil. Entretanto, a via mais estudada é a endovenosa (Lacerda & Del Porto, 2020).

Em relação a via endovenosa, Bartoli e colaboradores (2017) por meio de revisão sistemática, observaram que não houve diferenças significativas após 4h entre os pacientes que receberam a infusão contínua na dose de 0,5 mg/kg e aqueles que receberam *in bolus* (0,2

mg/kg). Porém, vale ressaltar que nesta revisão, os autores constataram que para os departamentos de emergência, a aplicação *in blous* provou-se mais adequada, por ter tido resposta mais expressiva em avaliações até 2h da aplicação e por questões logísticas inerentes ao ambiente da emergência.

Dadiomov & Lee (2019) analisaram as vias intranasal, intramuscular, endovenosa e oral/sublingual em 24 estudos (2 metanálises, 9 ensaios clínicos, 12 séries de casos e 1 revisão retrospectiva de prontuários). De modo geral, todas as vias obtiveram resultados favoráveis, com redução na pontuação na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D), bem como na Escala de Ideação Suicida (SSI), 4h após a administração. Em relação a via intramuscular encontraram apenas um estudo na forma de relato de caso, baseado na resposta subjetiva do paciente, tornando-o assim limitado. Duas revisões foram inclusas sobre a via intranasal, uma com dados favoráveis à cetamina e outra que não encontrou diferenças estatísticas entre a droga e o placebo. Os estudos de administração por via oral/sublingual analisados utilizaram altas doses (160 mg/dose) em amostra restrita de pacientes, não levando em consideração as características intrínsecas da amostra.

4. DISCUSSÃO

A possibilidade de utilização da cetamina intravenosa na abordagem rápida da suicidalidade, pode favorecer a diminuição de casos e os prejuízos sociais e emocionais causados pelo suicídio aos envolvidos. Só entre 2010 e 2019 foram notificadas 112.230 mortes por suicídio no Brasil, via Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e causadas por violência autoprovocadas, estas notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Ministério da Saúde do Brasil. Houve no período um aumento de 43% no número anual de mortes, de 9.454 em 2010 para 13.523 em 2019. A taxa nacional de mortalidade por suicídio em 2019 foi de 6,6 por 100 mil habitantes, (Brasil, 2021).

Hochschild e colaboradores (2021) alertam sobre a crescente nos casos de suicídio nos últimos 20 anos no mundo, de tal modo que as autoridades sanitárias veem tal doença como um problema de saúde pública. Sendo assim é preciso encontrar ferramentas efetivas e de ação rápida, com o intuito de minimizar as mortes por suicídio, bem como controlar melhor os transtornos de humor, algo possível de ser obtido com a cetamina.

De acordo com os dados encontrados na literatura, pode-se observar que a utilização da cetamina endovenosa oferece resultado superior ao grupo controle (placebo), mesmo quando se utilizou como placebo ativo o midazolam. Vale salientar que os estudos recomendam que no ambiente de emergência, para dose única, a técnica *in bolus* na dose de 0,2 mg/kg mostrou-se mais adequada. Por outro lado, em ambientes de internação hospitalar ou em clínicas de referência para transtornos de humor resistentes ao tratamento, o emprego de infusão contínua por 40 minutos, e dose de 0,5 mg/kg provou ser tão segura e eficaz quanto o protocolo para unidade de emergência. Destacando as diferenças estruturais e dinâmicas entre um departamento de emergência e leitos de internação.

A heterogeneidade nas variáveis inerentes aos participantes do estudo, tais como idade, sexo, uso concomitante ou não de outros psicofármacos, se vivenciando situação de emergência

ou ambulatorial, não interferiram nos resultados positivos da cetamina em comparação ao grupo controle. Conforme explicado acima, a cetamina foi capaz de remitir a ideação suicida e reduzir a gravidade dos sintomas depressivos (Wilkinson et al, 2018).

Devido às suas qualidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, a cetamina pode ser administrada por diversas vias, a citar: intravenosa, intramuscular, subcutânea, retal e intranasal. Os estudos mais relevantes, com amostras mais consistentes e desenhos metodológicos adequados que comparam tais vias de administração do fármaco, apontam a via intravenosa como a preferencial para o uso em departamentos de emergência. No entanto, a via intranasal, por exemplo, mostrou-se eficaz fora do contexto da emergência, sendo indicada para o uso sequencial em situações ambulatoriais ou hospitalares, quando remitida a fase aguda.

Todos os estudos encontraram desfechos favoráveis ao uso da cetamina na suicidalidade. Devido ao maior número de trabalhos publicados até o momento, a literatura atual endossa o uso da cetamina pela via endovenosa. Diante disso, torna-se salutar que os serviços de saúde estabeleçam protocolos para a aplicação da cetamina intravenosa para casos que envolvam a suicidalidade isolada ou comórbida aos transtornos de humor. Há atualmente clínicas no Brasil autorizadas pela ANVISA para infusões da droga *off-label*, compondo programas de pesquisa, porém com acesso populacional limitado. Apesar das limitações metodológicas relativas e os números de amostras considerados baixos/moderados, não se deve negar a importância deste fármaco e a potencial revolução que seu amplo uso, desde que seguindo protocolos em instituições autorizadas e fiscalizadas, trará para o tratamento da crise suicida e dos transtornos de humor selecionados.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo possibilitou uma análise da eficácia do uso da cetamina intravenosa a curto prazo na suicidalidade. Como também, demonstrou que a mesma é segura, ou seja, não traz risco à saúde de quem recebe o tratamento, e que é a forma mais citada na literatura como recurso imediato na abordagem contra o suicídio. Além disso, foi possível perceber que devido à forte associação entre suicídio e transtornos do humor (depressão e transtorno afetivo bipolar), a cetamina apresentou bons resultados como tratamento.

Estes dados revelam muito mais que um fármaco promissor para uma questão complexa e desafiadora como é a suicidalidade, pois suscita intervenções eficazes, seguras e rápidas; reduzindo custos, melhorando a funcionalidade dos indivíduos acometidos e, acima de tudo, levando um alento à sociedade. Fica evidente, diante deste quadro que a reformulação do uso da cetamina, de um anestésico desenvolvido nos anos de 1970 a um potencial agente anti-suicídio, veio para ser um divisor de águas no tratamento agudo da suicidalidade em suas complexidades. Espera-se, dessa forma, que protocolos sejam estabelecidos nos serviços que atendam a este tipo de demanda, levando tal oportunidade ao maior número possível de pessoas acometidas pela vivência dolorosa e ambivalente de se cogitar acabar com a própria vida. É preciso ressaltar que há diversos estudos em curso, mais consistentes, e esperamos que resolvam uma das principais fragilidades na literatura sobre o uso desse medicamento: o *N* pequeno nas amostras estudadas até então.

Além disso, é necessário que as linhas de pesquisa consigam esclarecer se a ação anti-suicida da cetamina é direta ou consequência de uma redução da gravidade de sintomas depressivos.

Sendo assim, a presente revisão endossa a necessidade de implementação de protocolos de infusão da cetamina na rede assistencial, tendo em vista que o suicídio atualmente tem importância no âmbito da saúde pública.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ballard ED, Yarringtona JS, Farmer CA, Richards E, Machado-Vieira R, Kadriua B. Characterizing the course of suicidal ideation response to ketamine. *Journal of Affective Disorders* [Internet]. 2018 Dec 01 [cited 2021 Sep 15];241:86-93. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.077>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032718312205?via%3Dihub>

Ballard ED, Fields J, Farmer CA, Zarate Jr. C. Clinical trials for rapid changes in suicidal ideation: Lessons from ketamine. *Suicide Life Threat Behav* [Internet]. 2021 Feb 01 [cited 2021 Oct 13];51(1):27-35. DOI [DOI: 10.1111/sltb.12663](https://doi.org/10.1111/sltb.12663). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33624880/>.

Barros AJ, Lehfeld ND. *Fundamentos da Metodologia Científica*. 3th ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall; 2007.

Bartoli F, Riboldi I, Crocarno C, et al. Ketamine as a rapid-acting agent for suicidal ideation: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [Internet]. 2017 Jun 01 [cited 2021 Sep 15];77:232-236. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.010>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763416308430?via%3Dihub>

Berardis D, Fornaro M, Valchera A, Cavuto M, Perna G, Di Nicola M. Eradicating Suicide at Its Roots: Preclinical Bases and Clinical Evidence of the Efficacy of Ketamine in the Treatment of Suicidal Behaviors. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2018 Sep 23 [cited 2021 Oct 11];19(10) DOI <https://doi.org/10.3390/ijms19102888>. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/10/2888>

Berman RB, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients. *Biological Psychiatry* [Internet]. 2000 Feb 15 [cited 2021 Sep 10];47(4):351-354. DOI [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9). Available from: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(99\)00230-9/fulltext#sec13640406e127](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(99)00230-9/fulltext#sec13640406e127)

Brasil. Ministério da Saúde. Mortalidade por suicídio e notificações de lesões autoprovocadas no Brasil. *Boletim epidemiológico*: 33 [Internet]. 2021 Sep 17 [cited 2021 Nov 7];52. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/setembro/20/boletim_epidemiologico_svs_33_final.pdf

Burger J, Capobianco M, Lovern R, Boche B, Ross E, Darracq MA, et al. A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Sub-Dissociative Dose Ketamine Pilot Study in the Treatment of Acute Depression and Suicidality in a Military Emergency Department Setting. *Military Medicine* [Internet]. 2016 Oct 01 [cited 2021 Oct 29];181(10):1195-1199. DOI <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-15-00431>. Available from: <https://academic.oup.com/milmed/article/181/10/1195/4159710>

Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2018 Apr 16 [cited 2021 Oct 20];175(7):620-

630. DOI <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060720>. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.17060720>

Dadiomov D, Lee K, et al. The effects of ketamine on suicidality across various formulations and study settings. *Ment Health Clin* [Internet]. 2019 Jan 01 [cited 2021 Sep 15];9(1):48-60. DOI <https://doi.org/10.9740/mhc.2019.01.048>. Available from: <https://meridian.allenpress.com/mhc/article/9/1/48/37469/The-effects-of-ketamine-on-suicidality-across>

Domany Y, Shelton RC, McCullumsmith CB. Ketamine for acute suicidal ideation. An emergency department intervention: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Anxiety & Depression Association of America* [Internet]. 2019 Nov 16 [cited 2021 Sep 15];37(3):224-233. DOI [10.1002/da.22975](https://doi.org/10.1002/da.22975). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/da.22975>

Gerhardt TE, Silveira DT. *Métodos de Pesquisa*. 1^ªth ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; 2009. 120 p. ISBN: 978-85-386-0071-8.

Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo T-H, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2018 Apr 01 [cited 2021 Nov 10];175(4):327-335. DOI <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060647>. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2017.17060647>

Hochschild A, Grunebaum MF, Mann JJ. The rapid anti-suicidal ideation effect of ketamine: A systematic review. *Preventive Medicine* [Internet]. 2021 Nov 01 [cited 2021 Nov 19];152(Part 1):1-7. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106524>. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106524>

Lacerda ALT, Del Porto JA. *Uso da Cetamina no Tratamento de Transtornos Psiquiátricos e Dor Crônica: Teoria e Prática*. São Paulo: Editora dos Editores; 2020. 170 p. ISBN: 978-85-85162-34-4.

Nascimento FP, Sousa FLL. *Metodologia da pesquisa científica: Teoria e Prática*. 1^ªth ed. Brasília: Thesaurus; 2015. 384 p. ISBN: 978-8540903999.

Siegel AN, Di Vincenzo J, Brietzke E, Gill H, Rodrigues NB, Lui LM, et al. Antisuicidal and antidepressant effects of ketamine and esketamine in patients with baseline suicidality: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research* [Internet]. 2021 May 01 [cited 2021 Nov 3];137:426-436. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.009>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395621001539?via%3Dihub>

Stake RE. *Pesquisa Qualitativa: estudando como as coisas funcionam*. 1^ªth ed. Porto Alegre: Penso; 2011. ISBN: 978-1-60623-545-4.

Witt K, Potts J, Hubers A, Grunebaum MF, Murrrough JW, Loo C, et al. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* [Internet]. 2019 Nov 15 [cited 2021 Oct 28];54(1):29-45. DOI <https://doi.org/10.1177/000486741988334>. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000486741988334>

Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *The American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2018 Feb 01 [cited 2021 Oct 5];175(2):150-158. DOI <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040472>. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2017.17040472>

Yanni Z, Bin Z, Yanling Z, Wei Z, Weijian L, Chengyu W, et al. A preliminary study of anti-suicidal efficacy of repeated ketamine infusions in depression with suicidal ideation. *Journal of Affective Disorders* [Internet]. 2019 May 15 [cited 2021 Oct 13];251:205-212. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.071>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032719300977?via%3Dihub>