




# O Uso de Escetamina no Tratamento de Pacientes com Depressão Grave e Ideação Suicida: Revisão Sistemática e Meta-análise

 Idevaldo Floriano(IF)<sup>1</sup>,  Antônio Silvinato(AS)<sup>1,2</sup>,  Wanderley Marques Bernardo(WMB)<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Medicina Baseada em Evidências, Cooperativa Baixa Mogiana, Mogi-Guaçu (SP) Brasil

<sup>1,2</sup>Medicina Baseada em Evidências, Associação Médica Brasileira, São Paulo (SP) Brasil.

<sup>2,3</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

## Resumo

**Objetivo:** A proposta é avaliar a eficácia e segurança no uso da escetamina, em comparação a placebo, em pacientes com depressão grave e ideação suicida.

**Métodos:** Esta revisão sistemática foi realizada seguindo o *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA), pesquisando nas bases científicas: Mediline/PubMed, Central Cochrane e ClinicalTrials.gov. Selecionamos ensaios clínicos randomizados que foram metanalisados através do software RevMan 5.4, para alguns desfechos.

**Resultados:** foram recuperados 90 estudos, dos quais 3 preencheram os critérios de elegibilidade, com 524 pacientes(264 escetamina/258 placebo). O risco de vieses global dos estudos foi considerado entre moderado e grave. Em metanálise de 3 estudos, houve uma redução média de 3.18 (DM=3.18, IC95% 1.58 a 4.78;  $I^2=0\%$ ;  $p=0.0001$ ), 2.94 (DM= 2.94, IC95% 0.89 a 4.99;  $I^2=0\%$ ;  $p=0.005$ ) e 1.75 (DM= 1.75, IC95% 1.28 a 2.22;  $I^2=89\%$ ;  $p=0.00001$ ) pontos na escala de classificação de Montgomery-Asberg (MADRS), em seguimento por 1 dia pós dose, 25 e 90 dias pré dose, com uso da escetamina em comparação com placebo. Três estudos, metanalisados, mostraram aumento na taxa de resposta (redução  $\leq 12$  pontos na MADRS) de 5 e 12%, em seguimento de 1 e 25 dias pré dose. Outros dois estudos demonstraram em metanálise um aumento na taxa de resposta (redução  $\geq 50\%$  em pontos MADRS inicial) em 18% no primeiro dia pós dose, entretanto, não houve diferença entre os grupos comparados, em seguimento de 8 e 25 dias pré dose. Em eventos adversos graves, não houve diferença na comparação entre escetamina em comparação ao placebo. **Conclusão:** Pacientes com depressão maior e ideação suicida se beneficiam do uso de escetamina, associado a antidepressivos, em seguimento até 25 dias.

Palavras chaves: depressão, ideação suicida, escetamina.

## Introdução

Depressão é uma doença mental incapacitante muito comum, podendo ser avaliada pela aplicação de vários questionários, sendo o mais comum a escala de classificação de Montgomery-Asberg [1], pontuando em uma escala de 0 a 60, onde 7 a 19 classifica depressão leve, 20 a 34 depressão moderada e maior que 34 depressões severa. A

depressão maior ou severa comumente associa-se a ideação suicida, por consequente tentativa ou suicídio.

A escetamina, o enantiômero S da cetamina racêmica, é um antidepressivo com um novo mecanismo de ação. Ela é um antagonista não seletivo, não competitivo do receptor *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), um receptor ionotrópico do glutamato; promove aumento na estimulação do receptor ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e na sinalização neurotrófica, que restauram a função sináptica cerebral, entretanto o mecanismo pelo qual a escetamina exerce seu efeito antidepressivo é desconhecido. Ao contrário de outros tratamentos com antidepressivos, a ação antidepressiva primária da escetamina não envolve diretamente receptores de monoaminas, GABA ou opióides [2]

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar o uso da escetamina comparado com placebo em pacientes com depressão grave e ideação suicida.

## **Dúvida clínica**

Qual a eficácia e segurança no uso da escetamina no tratamento de pacientes com depressão grave e ideação suicida?

## **Metodologia**

Critérios de elegibilidade:

1. Pacientes com depressão maior e ideação suicida;
2. Tratamento com escetamina associado a tratamento padrão (antidepressivos) comparado ao placebo associado a tratamento padrão;
3. Desfechos - melhora no estado de depressão, avaliados em escores apropriados;
4. Incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais;
5. Sem restrições quanto à data de publicação e idioma;
6. Texto completo disponível para acesso;
7. Tempo de seguimento: mínimo de 25 dias.

A busca por evidência será realizada na base de informação científica virtual Medline/Pubmed e CENTRAL COCHRANE, utilizando a estratégia de busca: (Depressive Disorder OR Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder,

Treatment-Resistant) AND Esketamine AND Random\*. A busca nestas bases de dados foi realizada até o mês de setembro de 2022, sendo realizada revisão sistemática segundo as recomendações do PRISMA [3].

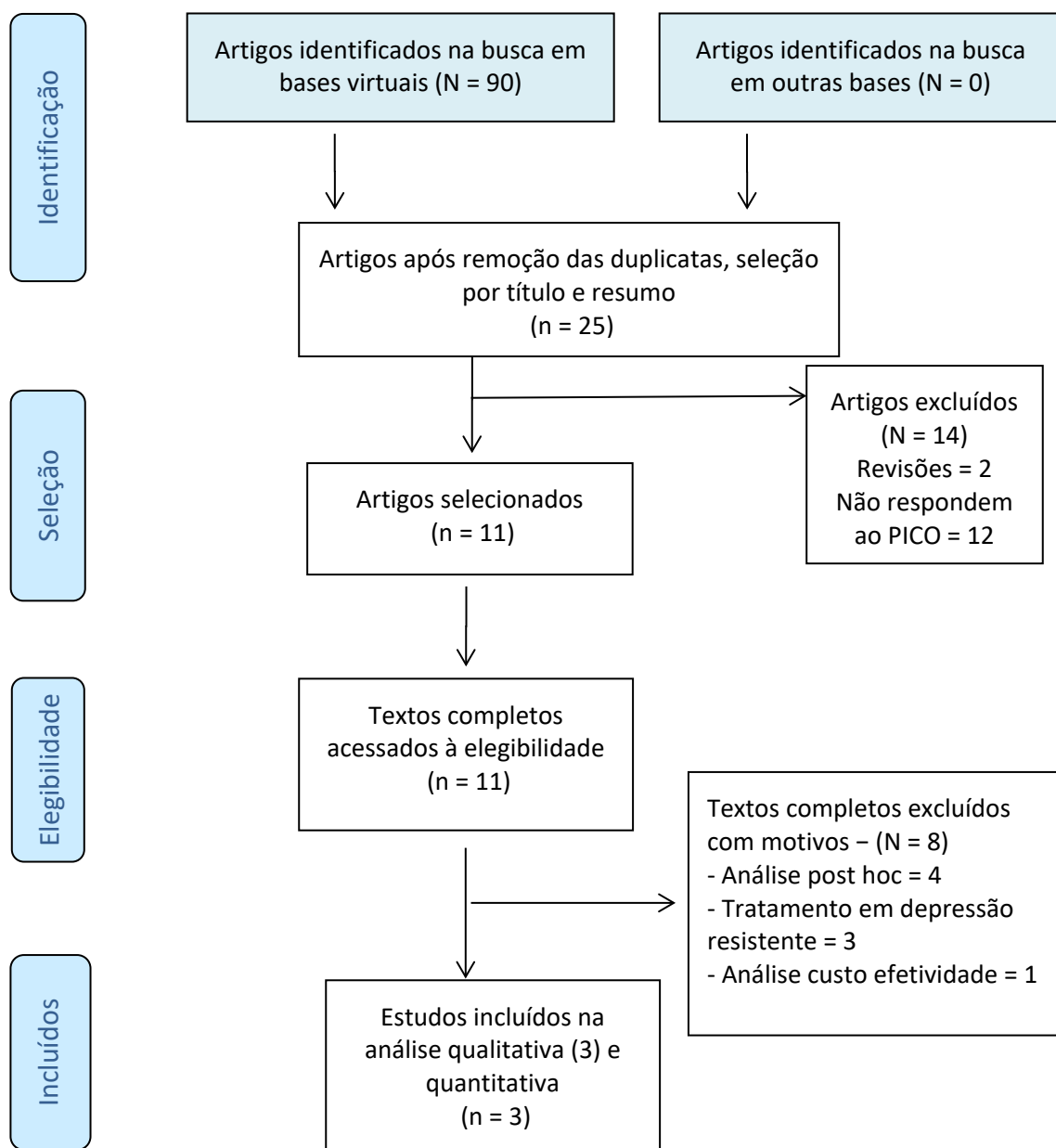
O risco de vieses para os ensaios clínicos randomizados será avaliado por meio dos itens da ferramenta RoB 2 [4], acrescidos de outros elementos fundamentais e expresso em muito grave, grave ou não grave. A avaliação do risco de viés será conduzida por dois revisores independentes (AS e IF), e em caso de discordâncias, um terceiro revisor (WB) pode deliberar sobre a avaliação. A certeza da evidência será extrapolada a partir do risco de vieses obtido do (s) estudo (s) (se não houver metanálise) utilizando a terminologia GRADE [5] em muito baixa, baixa e elevada e por meio do software GRADEpro [6] (se houver meta-análise) em muito baixa, baixa, moderada e alta.

As medidas utilizadas para expressar benefício ou dano variaram de acordo com os desfechos e expressos por meio de variáveis contínuas (média e desvio padrão) ou variáveis categóricas (número absoluto de eventos). Para as medidas contínuas o resultado será a diferença das médias (DM) e o seu desvio padrão (SD); para as medidas categóricas será a diferença de risco (DR) e número necessário para tratar (NNT) ou produzir dano (NNH). O nível de confiança utilizado é de 95%.

Quando na presença de desfechos comuns entre os estudos incluídos, os resultados serão expressos através da metanálise, utilizando-se o software RevMan 5.4 [7], sendo a diferença de risco global com intervalos de confiança de 95% (IC) a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência, que responderá à dúvida clínica. A estimativa do tamanho dos efeitos combinados foi realizada por um modelo de efeito fixo ou randômico após a avaliação dos resultados de heterogeneidade. A heterogeneidade foi calculada usando o valor  $I^2$ .

## **Resultados**

Na busca por evidência foram recuperados 90 estudos, sendo selecionados pelo título e resumo 25, dos quais 3 [8-10] foram selecionados para suportar esta avaliação, cujas características estão descritas na Tabela 1 (ANEXOS). A relação dos excluídos e os motivos estão disponíveis nas referências e Figura 1.



**Figura 1.** Diagrama de recuperação e seleção da evidência

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

A população incluída foi de 524 pacientes, com idade entre 18 e 64 anos, diagnosticados com depressão maior e ideação suicida, sem psicopatia associada e avaliados através do questionário de Montgomery-Asberg *Depression Rating Scale* com escore  $\geq 22$  e confirmado pelo *Mini International Neuropsychiatric Interview*

(MINI) (Tabela 1- ANEXOS).

Os critérios de exclusão foram: desordem psiquiátrica por bipolaridade, dependência química, deficiência intelectual, desordem de personalidade antissocial, personalidade *borderline* e desordem psicótica.

Um total de 261 pacientes receberam escetamina (84mg, via nasal, 3 *puffs* no total, alternando narinas, com intervalo de 5 minutos, duas vezes por semana) associado a tratamento com antidepressivos, individualizados para cada paciente (*standart-of-care*) e 263 receberam placebo associado a *standart-of-care*.

O desfecho primário considerado foi a redução dos sintomas depressivos avaliados pelo MADRS e os secundários foram: remissão da depressão (MADRS  $\leq 12$ ), resposta  $\leq 50\%$  na redução do escore MADRS e eventos adversos graves.

Em relação ao risco de vieses: não houve análise por intenção de tratamento e ocorreram perdas  $>20\%$  em 3 estudos [8-10], podendo o risco global de viés ser considerado de risco moderado a grave. A avaliação foi através da ferramenta ROB2.

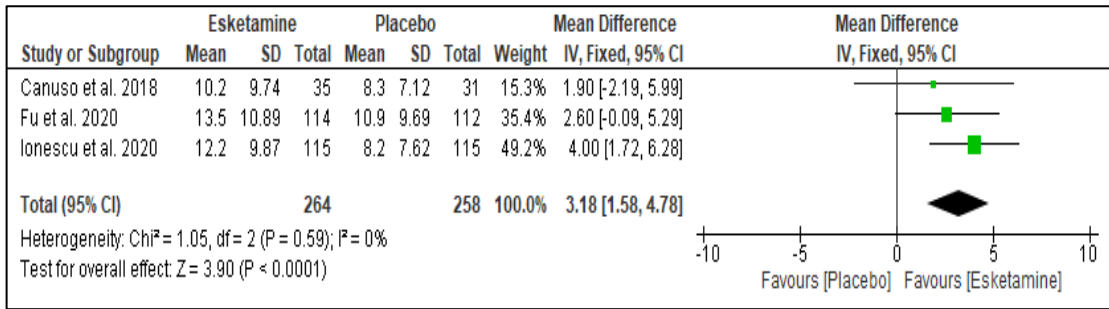
Estudos	RANDOMIZAÇÃO	ALOCÇÃO VENDADA	DUPLO CEGO	CEGAMENTO DO AVALIADOR	PERDAS	CARACTERÍSTICAS PROGNÓSTICAS	DESFECHOS APROPRIADOS	ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAMENTO	CÁLCULO AMOSTRAL	INTERRUPÇÃO PRECOCE	CONFOUNDING	RISCO DE VIESES
Canuso 2018												BAIXO
Fu 2020 (ASPIRE I)												BAIXO
Ionescu 2021 (ASPIRE II)												BAIXO

**Figura 2.** Risco de Vieses (vermelho = presença; verde = ausência; amarelo = risco de viés pouco claro).

## 1. Resultados da comparação do uso de escetamina em relação ao placebo, em pacientes com depressão maior e ideação suicida:

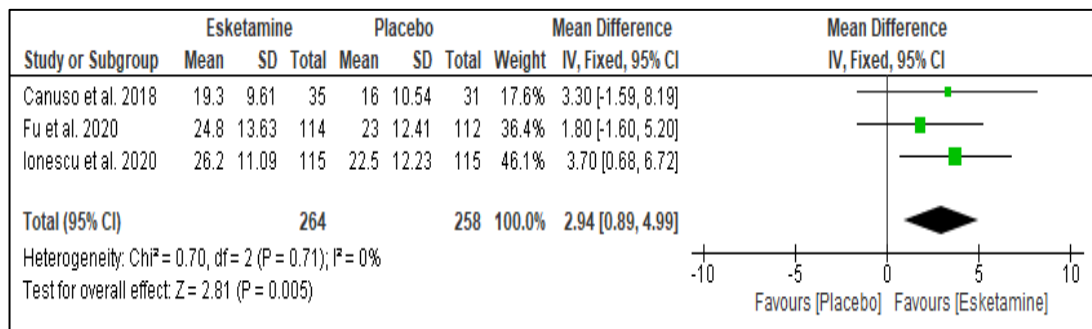
### 1.1.Redução média no MADSR incluindo três estudos [8-10], com um total de 522 pacientes:

1.1.1. Um dia após primeira dose houve uma redução média de 3.18 pontos, com uso da escetamina na comparação com placebo, DM=3.18, IC95% 1.58 a 4.78;  $I^2= 0\%$ ;  $p= 0.0001$  (Figura 3). Certeza da evidência alta (Tabela 2-ANEXOS).



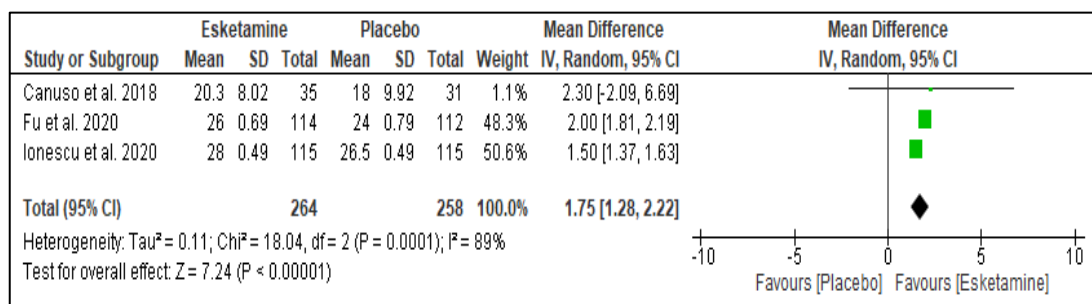
**Figura 3** - Metanálise da redução média no MADRS, 1 dia após a primeira dose.

1.1.2. No seguimento de 25 dias, em análise pré dose, houve uma redução média de 2.94 pontos, DM= 2.94, IC95% 0.89 a 4.99; I<sup>2</sup>=0%; p=0.005), no grupo da escetamina na comparação com placebo (Figura 4). Certeza da evidência moderada.



**Figura 4** - Metanálise da redução média no MADRS, seguimento de 25 dias e análise pré dose.

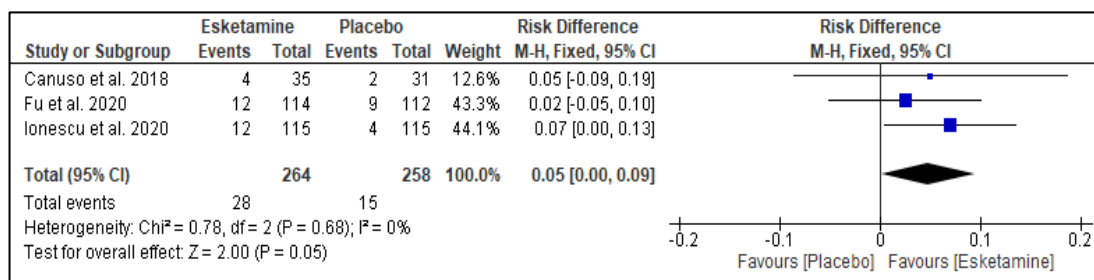
1.1.3. Em uma análise pré-dose e seguimento de 90 dias houve uma redução média de 1.75 pontos no grupo escetamina comparado ao placebo, DM= 1.75, IC95% 1.28 a 2.22; I<sup>2</sup>=89%; p=0.00001 (Figura 5). Certeza da evidência muito baixa.



**Figura 5** - Metanálise da redução média no MADRS, seguimento de 90 dias e análise pré-dose.

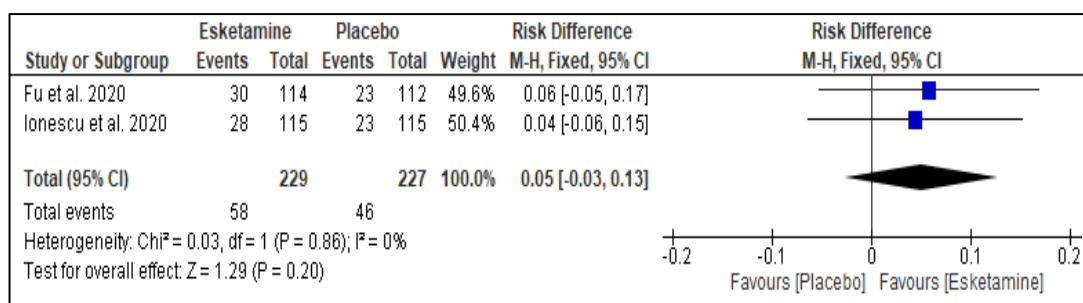
## 1.2. Taxa de remissão, definida como redução $\leq 12$ pontos na MADRS:

1.2.1. Três estudos [8-10], com um total de 522 pacientes e seguimento de 24 h após a primeira dose, mostraram um aumento de 5 % na taxa de remissão com o uso da escetamina na comparação com placebo (DR= 5%, IC95% 1 a 9%;  $I^2=0\%$ ;  $p=0.05$ ), sendo necessário tratar 20 pacientes para um benefício [NNT= 20]), (Figura 6). Certeza da evidência alta.



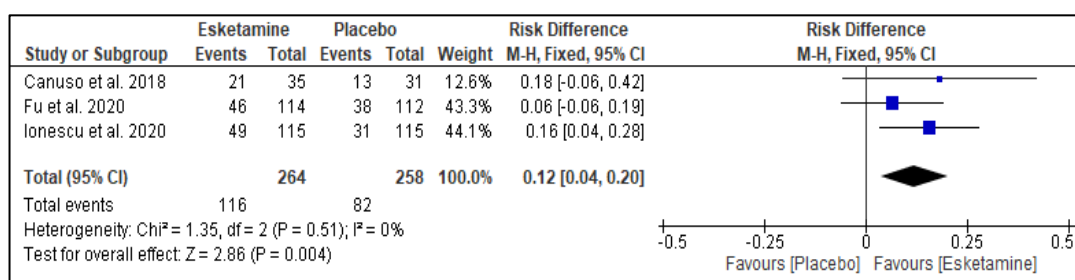
**Figura 6** - Metanálise da taxa de remissão (redução  $\leq 12$  pontos na MADRS), 24 horas após primeira dose.

1.2.2. Em análise pré dose e seguimento de 8 dias, dois estudos [9-10] com um total de 456 participantes, não mostraram diferença na taxa de remissão entre os grupos, DR = 5%, IC 95 5% -3% a 13;  $p=0.2$ ;  $I^2= 0\%$ ; NNT= não significativo ( NS) (Figura 7). Certeza da evidência alta.



**Figura 7** - Metanálise da taxa de remissão em 8 dias e análise pré-dose.

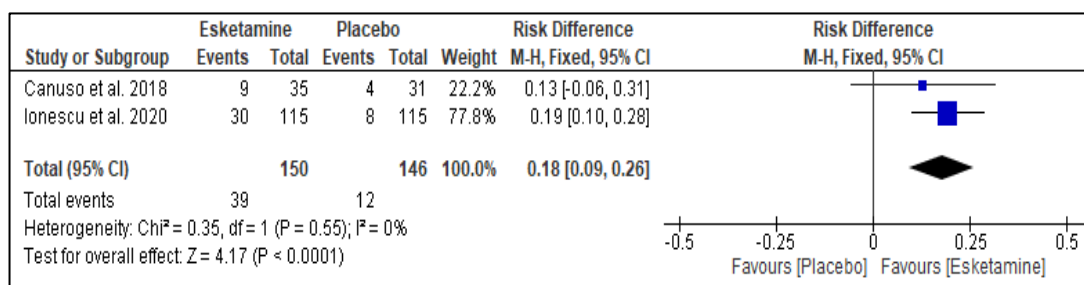
1.2.3. Em análise pré dose e seguimento de 25 dias, três estudos [8-10] com um total de 522 participantes, mostraram um aumento de 12% na taxa de remissão com o uso de escetamina em comparação com placebo, DR= 12%, IC95% 4 a 20;  $I^2=0\%$ ;  $p=0.004$ ; sendo necessário tratar 8 pacientes para um benefício (NNT= 8) (Figura 8). Certeza da evidência moderada.



**Figura 8** - Metanálise dos resultados de remissão da depressão com escetamina, 25 dias e análise pré dose.

### 1.3. Taxa de resposta com redução $\geq 50\%$ em pontos MADRS inicial, escetamina versus placebo:

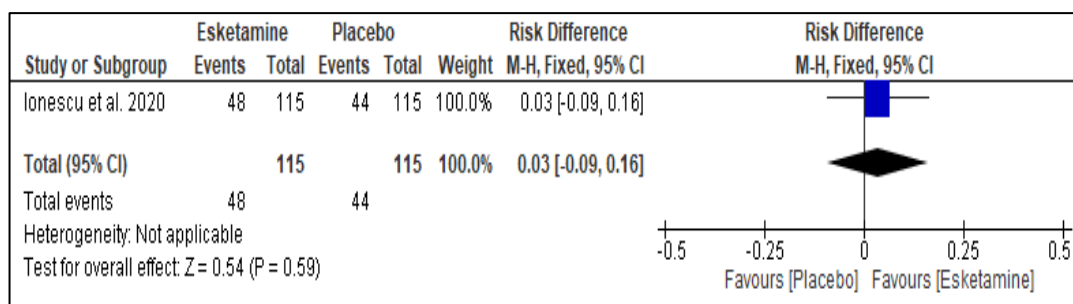
1.3.1. Dois estudos [8-10], com um total de 296 participantes, em seguimento de 24h pós dose mostraram um aumento de 18% na taxa de resposta, nos pacientes que usaram escetamina em comparação ao placebo, DR=18%, IC95% 9 a 26;  $I^2=0\%$ ,  $p=0.00001$ ; NNT= 6, (Figura 9). Certeza da evidência alta.



**Figura 9** - Metanálise da taxa de resposta em seguimento de 24 h após dose.

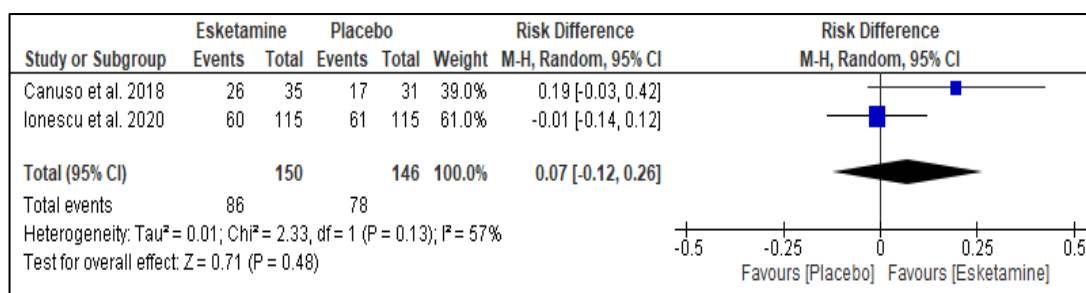
1.3.2. Em análise pré dose e seguimento de 8 dias, apenas um estudo [10], com um total de 230 pacientes, não mostrou diferença entre os grupos, DR = 3%, IC95 5% -9 a 16;  $p=0.59$ ; NNT=NS), (Figura 10). Certeza da evidência alta.





**Figura 10** - Metanálise da redução da taxa de resposta, seguimento 8 dias pré dose.

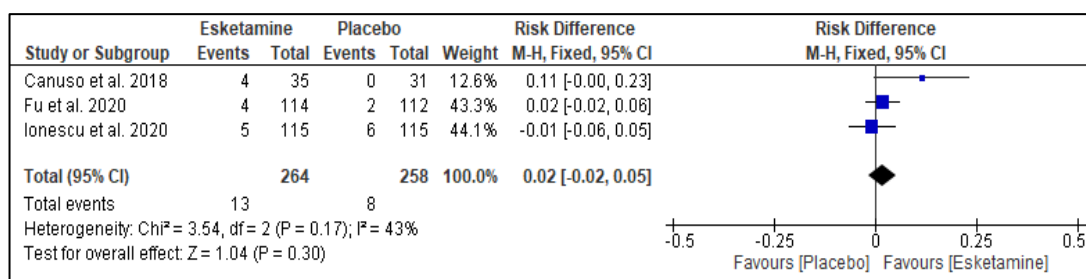
1.3.3. Em seguimento de 25 dias e análise pré dose, dois estudos [8-10] com um total de 296 pacientes, não mostrou diferença entre os grupos, DR = 7, IC95% -12 a 26;  $I^2=57\%$ ;  $p=0.13$ , NNT=NS, (Figura 1). Certeza da evidência moderada.



**Figura 11** - Metanálise da redução da taxa de resposta, seguimento 25 dias e análise pré-dose.

## 1.4. Eventos adversos graves

1.4.1. Três estudos [8-10], com um total de 522 pacientes, em um seguimento de 25 dias e análise pré dose, não mostraram diferença na comparação escetamina versus placebo, DR=2%, IC95% -2 a 5,  $I^2=43\%$ ,  $p=0.30$ , NNH=NS, (Figura 12). Certeza da evidência muito baixa.



**Figura 12** - Metanálise dos eventos adversos, seguimento em 25 dias e análise pré-dose.

### **Síntese da evidência**

O uso de escetamina em pacientes com depressão maior e ideação suicida em comparação a placebo:

- Reduz em média 3.18 pontos o MADRS 24 h após primeira dose. Certeza de evidência alta.
- Reduz em média 2.94 pontos o MADRS, em seguimento de 25 dias e análise pré dose. Certeza de evidência moderada.
- Reduz 1.75 pontos o MADRS, em seguimento até 90 dias e análise pré dose. Certeza de evidência baixa.
- Aumenta em 5% a taxa de remissão (MADRS  $\leq$  12 pontos), NNT= 20, em 24h após primeira dose do tratamento. Certeza de evidência alta.
- Não há diferença na taxa de remissão em seguimento de 8 dias e análise pré dose. Certeza da evidência alta.
- Aumenta em 12 % a taxa de remissão, ( $\leq$  12 pontos MADRS), NNT= 8, em 25 dias e análise pré dose. Certeza de evidência moderada.
- Aumenta em 18% na taxa de resposta (redução  $\geq$  50% pontos do MADRS inicial), NNT= 6, em 24 h após primeira dose. Certeza de evidência alta.
- Não há diferença na taxa de resposta em seguimento de 8 dias e análise pré dose. Certeza de evidência alta.
- Não há diferença na taxa de resposta em seguimento de 25 dias e análise pré dose. Certeza de evidência alta.
- Não há diferença no número de eventos adversos graves em até 25 dias. Certeza de evidência muito baixa.

### **Discussão**

Um grande número de mortes no mundo é decorrente de suicídio, sendo que pessoas com depressão grave são vulneráveis a ideação suicida. Segundo a Organização Mundial Da Saúde (OMS) [11] aproximadamente 700 mil pessoas por ano suicidam-se no mundo, influenciadas por inúmeros fatores psicológicos, sociais e culturais.

Nesta revisão sistemática com meta-análise agregamos somente estudos com uso da escetamina em pacientes com depressão e ideação suicida, na busca por evidência da eficácia e segurança.

No desfecho principal que foi a redução da pontuação do escore na escala de Montgomery-Asberg para depressão, obtivemos uma redução média de 3.18 pontos com o uso da escetamina e antidepressivos individualizados na comparação com placebo e antidepressivos individualizados. Salienta-se que todos os pacientes incluídos tiveram pontuação  $\geq 22$  no MADRS.

Para outro desfecho avaliado que foi a taxa de remissão (MADRS  $\leq 12$  pontos), a escetamina, comparada ao placebo, mostrou benefício com uma redução de 5% (NNT=20) em 1 dia após a primeira dose e 12% (NNT=8) no seguimento de 25 dias e análise pré dose.

Em relação a morte por suicídio: não houve morte em ambos grupos (escetamina/placebo) em seguimento até 90 dias.

A escetamina mostrou ser um tratamento de ação rápida para pacientes com depressão grave e ideação suicida, no entanto, as respostas ao tratamento são frequentemente transitórias e a ação antidepressiva da escetamina carece de durabilidade clínica robusta; faltam estudos com longo tempo de seguimento. Pouco se sabe sobre quais características do paciente estão associadas a respostas de escetamina mais rápidas e/ou mais duráveis.

A escetamina mostra-se segura, sem aumentar eventos adversos graves.

### **Conclusão:**

O uso de escetamina e *stand-of-care* comparado a placebo e *stand-of-care*, em pacientes com depressão maior (MADRS  $>22$  pontos) e ideação suicida, reduz em média de 3.18 e 2.94 pontos, no seguimento de 24 h pós dose e 25 dias pré dose, respectivamente.

Aumenta a taxa de resposta (redução  $\geq 50\%$  em pontos do MADRS inicial) em 18% no seguimento de 24 h após a primeira dose e não há diferença em seguimento até 25 dias e análise pré-dose.

Conclui-se, portanto, que pacientes com depressão maior e ideação suicida se beneficiam com uso de escetamina 84mg, *spray* nasal 1 *puff* por 3 vezes, com intervalo de 5 minutos, duas vezes por semana, por 4 semanas, associado a

antidepressivos, em seguimento por até 25 dias.

### **Contribuição dos autores:**

AS, IF, WMB concepção do estudo, coleta de dados, análise estatística e interpretação dos dados. AS e IF redação do manuscrito. AS, IF, WMB revisão crítica e aprovação da versão final.

### **Conflitos de interesse:**

Os autores desta revisão declaram não haver conflitos de interesse na execução do estudo.

### **Referências**

1. Montgomery, S., & Åsberg, M. (1979). A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382-389. doi:10.1192/bjp.134.4.382
2. Wei, Y., Chang, L. & Hashimoto, K. Molecular mechanisms underlying the antidepressant actions of arketamine: beyond the NMDA receptor. *Mol Psychiatry* 27, 559–573 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01121-1>
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
4. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
5. GRADE WORKING GROUP. Disponível em < [GRADE home \(gradeworkinggroup.org\)](http://www.gradeworkinggroup.org) >. Acessado em: setembro 2021
6. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [grade.pro](http://grade.pro).
7. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
8. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, Pinter C et al., Drevets WC. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2018 Jul 1;175:620-630. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17060720.
9. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry* 2020 May 12;81:19m13191. doi: 10.4088/JCP.19m13191.
10. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol* 2021 Jan 20;24:22-31. doi: 10.1093/ijnp/pyaa068.

11. Suicide(Dashboard), World Health Organization, Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>>. Acessado em 05 de novembro de /2022>.

## **ESTUDOS EXCLUÍDOS (motivos)**

Agboola F, Atlas SJ, Touchette DR, Fazioli K, Pearson SD. The Effectiveness and Value of Esketamine for the Management of Treatment-Resistant Depression. *J Manag Care Spec Pharm* 2020 Jan;26:16-20. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.1.16. PMID: 31880219. (Análise custo-efetividade)

Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021 Jan 1;278:542-555. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.071. PMID: 33022440. (Revisão sistemática).

Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Kamphuis J, van Asselt ADI, Touw DJ, Aan Het Rot M, et al. Oral esketamine for treatment-resistant depression: rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2019 Nov 29;19:375. doi: 10.1186/s12888-019-2359-1. PMID: 31783823. (Protocolo)

Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F, Jesus-Nunes AP, Mello RP, Magnavita G, 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 Mar 1;264:527-534. doi: 10.1016/j.jad.2019.11.086. PMID: 31786030. (Não atende a critérios de elegibilidade).

Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, Lane R, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2019 Sep 1;76:893-903. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189. PMID: 31166571. (não atende a critérios de elegibilidade).

Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2018 Feb 1;75:139-148. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739. PMID: 29282469. (não atende a critérios de elegibilidade).

Diekamp B, Borentain S, Fu DJ, Murray R, Heerlein K, Zhang Q, et al. Effect of Concomitant Benzodiazepine Use on Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray in Patients with Major Depressive Disorder and Acute Suicidal Ideation or Behavior: Pooled Randomized, Controlled Trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021 Jul 15;17:2347-2357. doi: 10.2147/NDT.S314874. PMID: 34290505. (Análise Post hoc)

Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019 Oct 1;22:616-630. doi: 10.1093/ijnp/pyz039. PMID: 31290965. (Não atende a critérios de elegibilidade).

Ng J, Rosenblat JD, Lui LMW, Teopiz KM, Lee Y, Lipsitz O, Mansur RB, et al. Efficacy of ketamine and esketamine on functional outcomes in treatment-resistant depression: A systematic review. *J Affect Disord* 2021 Oct 1;293:285-294. doi: 10.1016/j.jad.2021.06.032. PMID: 34225208. (Revisão sistemática)

Jones RR, Freeman MP, Kornstein SG, Cooper K, Daly EJ, Canuso CM, et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray by sex in patients with treatment-resistant depression: findings from short-term randomized, controlled trials. *Arch Womens Ment Health* 2022 Apr;25:313-326. doi: 10.1007/s00737-021-01185-6. PMID: 34973081. (Análise Post hoc).

Katz EG, Hough D, Doherty T, Lane R, Singh J, Levitan B. Benefit-Risk Assessment of Esketamine Nasal Spray vs. Placebo in Treatment-Resistant Depression. *Clin Pharmacol Ther* 2021 Feb;109:536-546. doi: 10.1002/cpt.2024. PMID: 32860422. (Análise Post hoc).

Nijs M, Wajs E, Aluisio L, Turkoz I, Daly E, Janik A, et al. Managing Esketamine Treatment Frequency Toward Successful Outcomes: Analysis of Phase 3 Data. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020 Jul 29;23:426-433. doi: 10.1093/ijnp/pyaa027. PMID: 32270176. (Análise Post hoc).

Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrrough JW, Mathew SJ, et al. Efficacy of Esketamine Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 2020 May 26;81:19r12889. doi: 10.4088/JCP.19r12889. PMID: 32459407. (Artigo de revisão).

Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2019 Jun 1;176:428-438. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172. PMID: 31109201. (Não atende a critérios de elegibilidade).

Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020 Feb;28:121-141. doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.008. PMID: 31734084. (Não atende a critérios de elegibilidade).

Targum SD, Daly E, Fedgchin M, Cooper K, Singh JB. Comparability of blinded remote and site-based assessments of response to adjunctive esketamine or placebo nasal spray in patients with treatment resistant depression. *J Psychiatr Res* 2019 Apr;111:68-73. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.017. PMID: 30685564. (Estudo piloto).

Targum SD, Daly E, Fedgchin M, Cooper K, Singh JB. Comparability of blinded remote and site-based assessments of response to adjunctive esketamine or placebo nasal spray in patients with treatment resistant depression *J Psychiatr Res*. 2019 Apr;111:68-73. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.017. PMID: 30685564. (Não atende a critérios de elegibilidade).

Takahashi N, Yamada A, Shiraishi A, Shimizu H, Goto R, Tominaga Y. Efficacy and safety of fixed doses of intranasal Esketamine as an add-on therapy to Oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study. *BMC Psychiatry* 2021 Oct 25;21:526. doi: 10.1186/s12888-021-03538-y. PMID: 34696742. (Não atende a critérios de elegibilidade).

Turkoz I, Daly E, Singh J, Lin X, Tymofyeyev Y, Williamson D, et al. Treatment Response With Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression Without Evidence of Early Response: A Pooled Post Hoc Analysis of the TRANSFORM Studies. *J Clin Psychiatry* 2021 Jul 20;82:20m13800. doi: 10.4088/JCP.20m13800. PMID: 34288609. (Análise Post hoc).

Vázquez GH, Bahji A, Undurraga J, Tondo L, Baldessarini RJ. Efficacy and Tolerability of Combination Treatments for Major Depression: Antidepressants plus Second-Generation Antipsychotics vs. Esketamine vs. Lithium. *J Psychopharmacol* 2021 Aug;35:890-900. doi:

10.1177/02698811211013579. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34238049. . (Não atende a critérios de elegibilidade).

Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, et al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). J Clin Psychiatry 2020 Apr 28;81:19m12891. doi: 10.4088/JCP.19m12891. PMID: 32316080. (Não atende a critérios de elegibilidade).

## ANEXOS

Tabela 1. Características dos estudos clínicos avaliando uso de escetamina comparado com placebo.					
Estudos	População	Intervenção	Comparação	Desfecho	Seguimento
Canuso CM 2018	O estudo selecionou, 68 participantes (19 a 64 anos) que tiveram diagnóstico de transtorno depressivo grave (DMD) com ideação suicida ativa, sem características psicóticas segundo critérios de DSM-IV-TR e confirmados pela aplicação do <i>Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)</i> . Os participantes tiveram pontuação $\geq 22$ na Escala de Classificação de Depressão Montgomery-Åsberg (MADRS). Várias comorbidades psiquiátricas foram excluídas: diagnóstico atual de transtorno bipolar, transtorno de uso de substâncias moderadas a graves, deficiência intelectual, transtorno de personalidade antissocial, diagnóstico atual de transtorno de personalidade limítrofe ou passado de transtorno psicótico.	Escetamina 84 mg, spray nasal 1 puff por 3 vezes, com intervalo de 5 minutos, duas vezes por semana, por 4 semanas, associado a anti-depressivos	Placebo e anti-depressivos	Primário: redução média da pontuação na escala de MADRS. Secundário: remissão da depressão (MADRS $\leq 12$ ), resposta $\leq 50\%$ na redução do escore MADRS e eventos adversos.	80 dias com seguimento nos primeiros 25 dias.
Fu DJ, 2020 (ASPIRE I)	Estudo fase 3, multicêntrico duplo-cego (ASPIRE I), realizado entre junho de 2017 e dezembro de 2018, 226 participantes adultos (18 a 64 anos) com diagnóstico de doença depressiva maior (DMD) e ideação suicida, sem características psicóticas conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-5), confirmado pelo MINI. Os critérios de elegibilidade exigiam que os pacientes respondessem afirmativamente às mini perguntas B3 ("Pense em suicídio [se matar]?") e B10 ("Pretende agir ou tem pensamentos de se matar nas últimas 24 horas?") dentro de 24 horas de randomização, estar em necessidade clínica de hospitalização psiquiátrica aguda devido ao risco iminente de suicídio e $> 28$ pontos no MADRS	Escetamina 84 mg, spray nasal 1 puff por 3 vezes, com intervalo de 5 minutos, duas vezes por semana, por 4 semanas, associado a anti-depressivos	Placebo e anti-depressivos	Primário: redução média da pontuação na escala de MADRS. Secundário: remissão da depressão (MADRS $\leq 12$ ), resposta $\leq 50\%$ na redução do escore MADRS e eventos adversos e mudança no escore CGI-SS-r 24 h após primeira dose.	90 dias com seguimento nos primeiros 25 dias.

	pré-dose no dia 1. .				
Ionescu DF 2021 (ASPIRE II)	<p>Estudo realizado com 230 pacientes randomizados (115 por braço), multicêntrico, duplo cego (ASPIRE II) entre junho de 2017 e abril de 2019. Pacientes elegíveis tinham entre 18 e 64 anos, cumpriam o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição (DSM-5) critérios para DDM (sem psicose) com base na avaliação diagnóstica através da aplicação do questionário MINI e pontuação &gt;28 no MADRS.</p>	<p>Escetamina 84 mg, spray nasal 1 puff por 3 vezes, com intervalo de 5 minutos, duas vezes por semana, por 4 semanas, associado a anti-depressivos</p>	<p>Placebo e anti-depressivos</p>	<p>Primário: redução média da pontuação na escala de MADRS. Secundário: remissão da depressão(MADRS ≤12), resposta ≤50% na redução do escore MADRS e eventos adverso e mudança no escore CGI-SS-r 24 h após primeira dose.</p>	<p>90 dias com seguimento nos primeiros 25 dias.</p>

**Tabela 2. Qualidade da evidência (GRADE)**

Paciente ou população: pacientes com depressão maior e ideação suicida

Contexto: Eficácia, segurança e tolerabilidade

Intervenção: Escetamina

Comparação: Placebo

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Escetamina	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Redução média do MADRS, até 24h após 1ª dose (follow-up: mean 1 days)											
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	264	258	-	MD 3.18 pontos na MADRS higher (1.58 higher to 4.77 higher)	⊕⊕⊕⊕ High
Redução média do MADRS em 25 dias, pré-dose											
3	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	264	258	-	MD 2.94 pontos na MADRS higher (0.9 higher to 4.98 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate

Redução média do MADRS , pré-dose, até 90 dias



Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Escetamina	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
3	randomised trials	serious <sup>a</sup>	very serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	none	264	258	-	MD 1.75 pontos na MADRS higher (1.28 higher to 2.22 higher)	⊕○○○ Very low
<b>Resposta ≥ 50% em redução no MADRS inicial. - Seguimento 1 dia após dose.</b>											
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	39/150 (26.0%)	12/146 (8.2%)	RR 3.14 (1.72 to 5.74)	180 fewer per 1.000 (from 260 fewer to 90 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High
<b>Resposta ≥ 50% em redução no MADRS inicial. - Seguimento 8 dias, pré-dose.</b>											
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	48/115 (41.7%)	44/115 (38.3%)	RR 1.09 (0.79 to 1.50)	30 fewer per 1.000 (from 160 fewer to 90 more)	⊕⊕⊕⊕ High
<b>Resposta ≥ 50% em redução no MADRS inicial. - Seguimento 25 dias pré-dose.</b>											
2	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	86/150 (57.3%)	78/146 (53.4%)	RR 1.07 (0.87 to 1.31)	40 fewer per 1.000 (from 150 fewer to 80 more)	⊕⊕⊕○ Moderate
<b>Remissão da depressão, ≤ 12 pontos na escala MADR - Seguimento 1 dia pós-dose.</b>											
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	28/264 (10.6%)	15/258 (5.8%)	RR 1.82 (1.00 to 9.03)	50 fewer per 1.000 (from 90 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High
<b>Remissão da depressão, ≤ 12 pontos na escala MADR - Seguimento 8 dias pré-dose.</b>											
2	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>c</sup>	none	58/229 (25.3%)	46/227 (20.3%)	RR 1.25 (0.89 to 1.76)	50 fewer per 1.000 (from 130 fewer to 30 more)	⊕○○○ Very low
<b>Remissão da depressão, ≤ 12 pontos na escala MADR - Seguimento 25 dias pré-dose.</b>											
3	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	116/264 (43.9%)	82/258 (31.8%)	RR 1.38 (1.10 to 1.72)	120 fewer per 1.000 (from 200 fewer to 40 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate
<b>Eventos adversos sérios em 25 dias</b>											
3	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	extremely serious <sup>c</sup>	none	13/261 (5.0%)	8/263 (3.0%)	RR 1.62 (0.70 to 3.73)	20 fewer per 1.000 (from 50 fewer to 10 more)	⊕○○○ Very low

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

### Explanations

a. Não houve análise por intenção de tratamento e perdas >20%; b. Heterogeneidade 89%; c. Intervalo de confiança ultrapassa a linha de nulidade.