



SPACE

USO CLÍNICO DE CETAMINA PARA PERTURBAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

RECOMENDAÇÕES DE BOAS
PRÁTICAS E PADRONIZAÇÃO
DE INTERVENÇÕES

Versão 1.0 de novembro de 2023

O presente documento de trabalho foi elaborado pelos elementos dos Órgãos Sociais e Conselho Científico da SPACE, em colaboração com Ana Cruz, João da Fonseca e Maria João Matos Silva.

Índice de Conteúdos

1. Preâmbulo	1
2. Pertinência e contextualização do uso de cetamina em saúde mental.....	2
3. Compilação da evidência científica	3
3.1. Depressão resistente ao tratamento	3
3.1.1. Introdução	3
3.1.2. Eficácia em ensaios clínicos controlados	3
3.1.3. Efetividade no mundo real.....	4
3.1.4. Aplicações repetidas de cetamina	4
3.2.5. Durabilidade da resposta	5
3.2.6. Comparação com eletroconvulsivoterapia	5
3.2.7. Depressão bipolar	5
3.2. Outras indicações	6
4. Cetamina: efeitos neurobiológicos e psicológicos	6
5. Seleção de Pacientes.....	8
5.1. Indicações para tratamento com cetamina.....	8
5.2 Avaliação inicial e critérios de elegibilidade	9
5.2.1 Considerações Médicas e Psiquiátricas.....	10
6. Uso <i>off-label</i> de cetamina.....	12
7. Considerações éticas	13
7.1 Consentimento Informado.....	14
8. Administração de cetamina.....	15
8.1 Dose, frequência e vias de administração	15
8.2 Monitorização e cuidados	16
8.2.1 Monitorização cardiovascular	16
8.2.2 Monitorização psicológica	17
8.2.3 Avaliação e planeamento para a Alta	17
8.3 Gestão de efeitos adversos	18
8.4 Equipamento e recursos técnicos.....	23
9. Combinação de cetamina com suporte psicológico e/ou psicoterapia	24
9.1 Pertinência e considerações gerais	24
9.2 Estrutura do tratamento	27
9.2.1 Preparação	27
9.2.2 Administração	29
9.2.3 Integração.....	30
9.2.4 Follow-up e continuação de cuidados.....	32
10. Requisitos e formação da equipa de profissionais	33
11. Referências bibliográficas.....	36
12. Anexos	45
12.1 Considerações culturais e populações específicas.....	45

1. Preâmbulo

A **SPACE** é uma associação científica constituída em maio de 2021 por um grupo de médicos que se reuniu com a missão primordial de estudar, difundir e fomentar conhecimento acerca das propriedades e potenciais utilizações terapêuticas de fármacos psicadélicos. Faz também parte dos Estatutos e Objeto Social da SPACE¹ contribuir para a **regulamentação e desenvolvimento de linhas orientadoras** para aplicações clínicas de substâncias psicadélicas em ambiente clínico e devidamente supervisionado por profissionais de saúde com formação específica nesta área, bem como promover uma **ética de referência** neste âmbito. Entre os elementos dos seus Órgãos Sociais e Conselho Científico, encontram-se não só médicos com experiência clínica e de investigação em Psiquiatria - associados a organizações profissionais e instituições clínicas e de ensino de renome em Portugal -, como também **vários clínicos com formação teórica especializada e experiência prática na administração de cetamina para o tratamento de perturbações de saúde mental, e responsáveis pela implementação dos primeiros protocolos de Terapia Assistida por Cetamina no Serviço Nacional de Saúde**. A SPACE foi também a entidade promotora da publicação do **primeiro manual científico² em língua portuguesa** no qual é explorada a utilização clínica de medicamentos com propriedades psicadélicas e do **primeiro curso introdutório** sobre o tema dirigido a profissionais de saúde mental, tendo ambos recebido o **patrocínio científico da Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental**.

Este é o **primeiro documento publicado em Portugal que pretende fundamentar, esclarecer e orientar a utilização eficaz e segura de cetamina** em indicações de saúde mental. É nosso objetivo que estas recomendações de boas práticas sirvam de guia para os profissionais de saúde mental em Portugal que pretendam administrar tratamentos com cetamina, de forma segura, ética e eficaz, em ambientes clínicos devidamente preparados, visando garantir a qualidade e consistência na prestação de cuidados aos pacientes. De forma alguma se destina a substituir o bom-senso, avaliação clínica ou autonomia por parte dos profissionais de saúde mental ou de instituições de saúde, mas sim incorporar a evidência científica atual de forma a promover os melhores resultados possíveis.

Existem vários modelos de uso clínico de cetamina e este documento irá contemplar três diferentes. Relativamente à nomenclatura utilizada neste Guia de Boas Práticas, o uso puramente farmacológico de cetamina sem intervenção psicológica/psicoterapêutica associada será denominado **“modelo farmacológico”**. Num segundo modelo de utilização, a administração de cetamina pode ser complementada por uma intervenção psicológica de suporte básico, não-diretiva - este modelo será denominado **“cetamina com suporte psicológico”**. Por último, a utilização de cetamina como adjuvante de uma técnica psicoterapêutica específica é aqui denominado **“Psicoterapia Assistida por Cetamina”**. Ao conjunto do segundo e terceiro modelos iremos denominar **“Terapia(s) Assistida(s) por Cetamina”** (TACT).

Este documento estará disponível para acesso livre no site da SPACE (www.space.com.pt). O conteúdo aqui presente será revisto e atualizado com a devida regularidade à medida que nova evidência científica venha a surgir.

¹ Consultar Artigo 3.º do documento **“Estatutos e Objeto Social da SPACE”** - disponível em <https://space.com.pt/docs/space-estatutos-e-objecto-social.pdf>.

² “Psicadélicos em Saúde Mental” (2023) © Lidel - Edições Técnicas.

2. Pertinência e contextualização do uso de cetamina em saúde mental

A **depressão** é um problema de saúde que afeta cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo e cerca de 8% da população portuguesa (Herrman et al, 2019; Almeida et al, 2013). Segundo a Organização Mundial de Saúde, a depressão é atualmente a maior causa de anos vividos com incapacidade em todo o mundo e está associada a uma elevada taxa de suicídio (Herrman et al, 2019). É, de longe, a perturbação mental que acarreta maiores custos para o Estado, quer seja por incapacidade, absentismo laboral, participação dos tratamentos, suicídio ou outros motivos. Apesar de o tratamento psicofarmacológico ou psicoterapêutico ser eficaz em muitos casos, a evidência científica demonstra que 30 a 50% dos doentes não respondem totalmente ao tratamento e entre 10 a 30% não respondem a qualquer intervenção, um quadro conhecido por depressão resistente ao tratamento (DRT) (Gaynes et al, 2009; Gaynes, 2009). Existe, pois, uma necessidade urgente de fornecer não apenas novos fármacos ou novas formas de psicoterapia, mas também de abordagens de tratamento inovadoras às pessoas que sofrem de depressão.

Neste sentido, **a SPACE reconhece que há uma necessidade urgente de acesso a tratamentos de ação rápida e eficazes para pacientes com depressão resistente ao tratamento**. A SPACE reconhece, igualmente, que o tratamento eficaz de perturbações de saúde mental, assente no modelo biopsicossocial, requer uma abordagem coordenada e multidisciplinar, constituída por componentes farmacológicos e não-farmacológicos.

A **cetamina** é um antagonista dos recetores NMDA do glutamato, aprovado e utilizado como um fármaco anestésico desde os anos 1970 e é desde 1985 integrante da “Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde” (Jelen et al, 2019; WHO, 2019). Desde cedo se percebeu que doentes operados sob o efeito de cetamina, apresentavam, frequentemente, ao acordar, um quadro transitório de manifestações psicológicas atípicas, com potencial interesse terapêutico no campo da saúde mental (Li & Vlisides, 2016). De facto, **a investigação do uso de cetamina para tratamento de problemas de saúde mental iniciou-se também na década de 1970, quando começou a ser usada como adjuvante de psicoterapia, contando, assim, com cerca de 50 anos de investigação** (Kolp et al, 2014). Sobretudo ao longo das últimas duas décadas, a cetamina tem sido investigada e clinicamente utilizada em *off-label* ([Consultar 6. Uso off-label de cetamina](#)) como um tratamento com eficácia demonstrada em pessoas com DRT (Walsh et al, 2022). No panorama internacional, constitui uma opção terapêutica descrita nos principais livros de psicofarmacologia (Taylor et al, 2021; Stahl, 2021) e é considerada a par com tratamentos estabelecidos, como a eletroconvulsivoterapia (ECT) e a estimulação magnética transcraniana (TMS) (Anand et al, 2023; Berman et al, 2022). Além disso, uma vez que se trata de um fármaco há várias décadas em utilização e amplamente disponível na maioria dos hospitais, **o seu custo é reduzido**.

Foi com base na evidência científica compilada ao longo das últimas décadas ([Consultar 3. Compilação da evidência científica](#)) que surgiu um modelo de tratamento integrado, denominado neste documento de “Terapia Assistida por Cetamina”, o qual envolve a aplicação farmacológica de cetamina combinada com intervenções psicológicas ([Consultar 9. Combinação de cetamina com suporte psicológico e/ou](#)

[psicoterapia](#)). A Terapia Assistida por Cetamina assenta na promoção de efeitos neurobiológicos da cetamina ([Consultar 4. Cetamina: efeitos neurobiológicos e psicológicos](#)) e na implementação de um suporte psicológico que valoriza os seus efeitos subjetivos bem como o papel adaptativo que os mesmos poderão ter para a esfera intrapessoal, interpessoal e contextual de cada paciente. Este é, de resto, o modelo que, **desde 2021, tem vindo a ser aplicado em vários serviços de Psiquiatria do Serviço Nacional de Saúde.**

3. Compilação da evidência científica

3.1. Depressão resistente ao tratamento

3.1.1. Introdução

A sustentação científica do uso de cetamina na depressão resistente ao tratamento (DRT) conta com mais de 20 anos de investigação por ensaios clínicos controlados por placebo e por tratamento ativo (eletroconvulsivoterapia), revisões sistemáticas com meta-análise, e evidência no mundo real. Entre os ensaios randomizados controlados (RCT), **inclui-se um ensaio clínico de fase 3** (ensaio KADS), publicado recentemente (Loo et al, 2023). Uma das limitações para a reapreciação das indicações formais da cetamina por parte das agências regulatórias dos medicamentos tem sido a ausência de ensaios clínicos de fase 3, limitação parcialmente explicada pelas dificuldades de financiamento de ensaios clínicos dessa dimensão, que são tipicamente desenvolvidos e financiados pela indústria farmacêutica, para o estudo de moléculas patenteadas. A cetamina é uma molécula genérica, de domínio público, pelo que a sua investigação em ensaios clínicos está primariamente dependente de financiamento público. A escetamina intranasal, enantiómero patentado da cetamina, recebeu aprovação pela Agência Europeia do Medicamento para o tratamento da depressão resistente, baseada em evidência de ensaios de fase 3. Embora não exista evidência comparativa direta entre cetamina racémica e escetamina, a comparação indireta por evidência meta-analítica sugere que a cetamina tem eficácia pelo menos não-inferior no tratamento da depressão (Bahji et al, 2021; Nikolin et al, 2023) e mais vantajosa numa relação de custo-efetividade (Brendle et al, 2022).

3.1.2. Eficácia em ensaios clínicos controlados

O primeiro ensaio clínico randomizado controlado (RCT) de cetamina na depressão foi publicado no ano 2000 (Berman et al, 2000), cujos resultados positivos foram amplamente replicados durante as décadas seguintes, e acompanhados da publicação de mais de uma dezena de revisões sistemáticas com meta-análise (Marcantoni et al, 2020; Walsh et al, 2022; Price et al, 2022; Nikolin et al, 2023). Segundo uma revisão sistemática recente, foram publicados, até Abril de 2023, 39 RCT na depressão, a maioria dos quais na DRT, totalizando 1527 participantes (Nikolin et al, 2023).

A evidência meta-analítica de RCTs demonstra que a cetamina é superior ao placebo no tratamento da depressão, com significância estatística e clínica. Apresenta taxas de resposta de 48 a 54% (Kishimoto et al, 2016; Marcantoni et al, 2020), com *odds ratio* (OR) de 2.53 a 6.33 (Marcantoni et al, 2020; Kryst et al, 2020; Price et al, 2022; Nikolin et al, 2023), e taxas de remissão de 28 a 34% (Kishimoto et al, 2016; Marcantoni et al, 2020), com OR de 2.40 a 7.47 (Marcantoni et al, 2020; Kryst et al, 2020; Price et al, 2022; Nikolin et al, 2023).

O único RCT de fase 3, publicado até à data, utilizou injeções subcutâneas de cetamina em pacientes com depressão resistente (Loo et al, 2023). No braço de estudo que utilizou doses mais elevadas, a cetamina foi superior ao placebo, com taxa de resposta de 29.4% *versus* 4.1% (OR=12.3, p=0.001) e taxa de remissão de 19.6% *versus* 2.0% (OR=12.1, p=0.005). Este estudo foi limitado pela escolha inicial de doses infraterapêuticas de cetamina, tendo em conta dados científicos mais recentes sobre a biodisponibilidade da via subcutânea, assim como uma amostra com depressão ultrarresistente (24% de pacientes resistentes a eletroconvulsivoterapia), patente num quase inexistente efeito placebo (Loo et al, 2023). Os resultados deste ensaio clínico estão incluídos na mais recente meta-análise (Nikolin et al, 2023).

A maior parte dos ensaios clínicos incluiu sujeitos com DRT e a cetamina parece demonstrar equivalente eficácia tanto em estudos restritos à DRT como naqueles que incluíram pacientes com depressão não resistente (Walsh et al, 2022). A definição mais comum de depressão resistente ao tratamento é de uma perturbação depressiva que não remitiu após dois tratamentos antidepressivos adequados, mas pode acomodar um espectro mais amplo de formas de falência terapêutica (Gaynes et al, 2020). Uma meta-análise restrita ao tratamento com cetamina na DRT demonstrou taxas de resposta de 48% (OR=5.09), e de remissão de 28% (OR=4.18) aos 7 dias (Marcantoni et al, 2020). Adicionalmente, uma meta-análise focada nos mediadores clínicos de resposta, mostrou maior tamanho de efeito da cetamina em estudos de DRT, que utilizaram o critério de resistência a dois ou mais tratamentos prévios (Price et al, 2022).

3.1.3. Efetividade no mundo real

A cetamina é já amplamente utilizada no tratamento da depressão resistente e têm sido publicados resultados sobre a sua eficácia em contextos naturalistas, fora de ensaios clínicos controlados. Uma revisão sistemática e meta-análise de 79 estudos (N=2665) demonstrou eficácia antidepressiva substancial e estatisticamente significativa, com taxa de resposta de 45% e taxa de remissão de 30% (Alnefeesi et al, 2022). Uma análise retrospectiva dos resultados do tratamento com cetamina endovenosa para a depressão, em 178 centros de atendimento (N=537), mostrou tamanhos de efeito elevados (*d* de Cohen = 1.5), taxa de resposta de 54% e taxa de remissão de 29% (McInnes et al, 2022). Uma análise semelhante, também multicêntrica (N=424), por outro grupo, do uso de cetamina endovenosa na depressão resistente, mostrou taxas de resposta e remissão de 72% e 38% respetivamente, ao fim de 10 perfusões (Oliver et al, 2022). Um estudo prospetivo de cetamina sublingual no tratamento da depressão e ansiedade moderadas a graves (N=1247) mostrou também tamanhos de efeito elevados (*d* de Cohen = 1.6), com taxa de resposta de 63% e taxa de remissão de 33% nos sintomas depressivos, e semelhante eficácia nos sintomas de ansiedade (Hull et al, 2022).

3.1.4. Aplicações repetidas de cetamina

Uma perfusão única de cetamina demonstra efeito antidepressivo rápido, com um pico de efeito às 24 horas, e que se mantém superior ao placebo até 10-12 dias (Kishimoto et al, 2016; Nikolin et al, 2023). Aplicações repetidas de cetamina aumentam e prolongam a resposta antidepressiva (McMullen et al, 2021; Walsh et al, 2022). Num RCT que analisou a evolução temporal da resposta antidepressiva a perfusões repetidas, a resposta necessitou de 3 a 6 perfusões de cetamina, em 77% dos pacientes (Phillips et al, 2018). Ensaio clínico que aplicaram tratamentos

durante mais de 1 semana demonstraram eficácia superior a tratamentos mais breves (Conley et al, 2021). Evidência meta-analítica revela que aplicações repetidas de cetamina sustentam a resposta antidepressiva, efeito observado inicialmente em ensaios com seguimento até às 2-3 semanas (Kryst et al, 2020) e, mais recentemente, até às 4 semanas após o último tratamento aplicado (Nikolin et al, 2023). No mundo real, uma meta-regressão mostrou que o efeito terapêutico não diminui significativamente com tratamentos repetidos (Alnefeesi et al, 2022). A frequência ótima das aplicações repetidas de cetamina não está ainda estabelecida, mas provavelmente não há benefício adicional em realizar mais do que 2 tratamentos por semana (Singh et al, 2016; Conley et al, 2021).

3.2.5. Durabilidade da resposta

Após a obtenção de uma resposta antidepressiva por perfusões repetidas de cetamina e posterior suspensão do tratamento, o tempo médio de recaída, em ensaios clínicos, está estimado em 2 a 3 semanas (Aan Het Rot et al, 2010; Murrough et al, 2012; Shiroma et al, 2014). No mundo real, o efeito parece ser mais sustentado, com 78% dos pacientes a conservarem resposta ao fim de 4 semanas e 60% ao fim de 8 semanas (McInnes et al, 2022). Sessões de manutenção espaçadas podem ser eficazes na manutenção da resposta, com um tempo médio de cerca de 2.5 meses, entre a última sessão de indução e a primeira de manutenção (McInnes et al, 2022). A adição de terapia cognitivo-comportamental ao tratamento farmacológico com cetamina demonstrou aumentar a durabilidade da resposta, pelo menos até às 14 semanas (Wilkinson et al, 2021).

3.2.6. Comparação com eletroconvulsivoterapia

A eletroconvulsivoterapia é reconhecida como o tratamento *gold-standard* da depressão (Goldberg, 2022), demonstrando taxa de resposta de 58% na DRT, 70% na depressão não resistente à medicação (Haq et al, 2015), e 79% na depressão com sintomas psicóticos (van Diermen et al, 2018). O maior ensaio clínico comparativo entre cetamina e ECT (ensaio ELEKT-D, N=403) estudou pacientes ambulatoriais com DRT sem sintomas psicóticos e demonstrou não-inferioridade da cetamina, com taxa de resposta de 55.4% (cetamina 2x/semana) *versus* 41.2% (ECT 3x/semana) ($p<0.001$) (Anand et al, 2023). O segundo maior ensaio comparativo (ensaio KetECT, N=186) estudou pacientes internados por DRT, incluindo depressão com sintomas psicóticos, e demonstrou superioridade de ECT, com taxa de remissão de 46% (cetamina 3x/semana) *versus* 63% (ECT 3x/semana) ($p=0.026$) (Ekstrand et al, 2021). Contudo, numa sub-análise por idade, a cetamina demonstrou não-inferioridade nos pacientes abaixo dos 50 anos (61% *versus* 50%, $p=0.39$), sendo a ECT superior a cetamina somente nos pacientes mais velhos (37% *versus* 77%, $p<0.001$) (Ekstrand et al, 2021). As duas revisões sistemáticas com meta-análise mais recentes não incluem ainda os resultados do ensaio ELEKT-D, uma demonstrando superioridade estatística de ECT sobre cetamina (Rhee et al, 2022, S=6, N=340) e outra demonstrando apenas uma tendência estatisticamente não significativa (Menon et al, 2023, S=5, N=278).

3.2.7. Depressão bipolar

O papel da cetamina no tratamento da depressão bipolar é ainda pouco conhecido. Uma revisão sistemática recente identificou 5 RCT (N=111) e 5 ensaios *open label* (N=191) que aplicaram cetamina exclusivamente na depressão bipolar,

incluindo perturbação bipolar tipo 1 e tipo 2 (Jawad et al, 2023). Nos RCT, os autores reportam eficácias estatisticamente significativas, com tamanhos de efeito médios a elevados *versus* placebo (*d* de Cohen de 0.52 a 0.89), e taxas de resposta de 71 a 79% (cetamina) *versus* 0 a 6% (placebo). Nos ensaios *open label*, naturalistas, encontraram taxas de resposta de 35 a 74%. A cetamina foi bem tolerada e não foi reportado risco aumentado de viragem maníaca ou psicose (Jawad et al, 2023). Estes resultados corroboram os de uma revisão sistemática prévia (Bahji et al, 2021). Num artigo de opinião por peritos (Singh et al, 2022), com base nesta evidência, os autores recomendam que a cetamina pode ser utilizada com segurança em casos selecionados de depressão bipolar, por períodos limitados no tempo (6 a 12 meses). Mais especificamente, pode ser utilizada na perturbação bipolar tipo 2, e, na tipo 1 somente se forem concomitantemente prescritos estabilizadores de humor robustos (Singh e tal., 2022).

3.2. Outras indicações

Estudos preliminares demonstraram eficácia do uso da cetamina para o tratamento das Perturbações do Uso de Substâncias (Dakwar et al, 2019 e 2020; Jones et al, 2018). Na Perturbação do Uso de Álcool, a cetamina tem mostrado reduzir os dias de consumo, aumentar as taxas de abstinência e diminuir as taxas de recaída (Grabski et al, 2022; Dakwar et al, 2020; McAndrew et al, 2017; Krupitsky et al, 1997), bem como diminuir as complicações (*delirium tremens*, alucinações, convulsões) e necessidade de benzodiazepinas em doentes em síndrome de abstinência alcoólica (Wong et al, 2015). Na Perturbação do Uso de Opióides, o tratamento com cetamina levou ao aumento das taxas de abstinência de heroína (Krupitsky et al, 2002 e 2007). Na Perturbação do Uso de Cocaína, verificou-se um aumento da motivação para parar os consumos, redução do *craving* e diminuição da quantidade consumida e da frequência do uso de cocaína (Dakwar et al, 2014 e 2017). Na Perturbação do Uso de Canabinóides, a cetamina parece também ser promissora na redução do consumo (Azhari et al, 2021).

No caso da perturbação obsessivo-compulsiva e da perturbação de stress pós-traumático, a evidência que sustenta o uso da cetamina é ainda limitada e preliminar (Ferguson et al, 2023; Bandeira et al, 2022; Ragnhildstveit et al, 2023).

4. Cetamina: efeitos neurobiológicos e psicológicos

Apesar de também atuar em outros recetores neuronais, existe evidência sólida de que tanto as propriedades anestésicas como os efeitos antidepressivos e os efeitos psicológicos agudos da cetamina são mediados pelo antagonismo não-competitivo dos recetores NMDA (Autry et al, 2011; Duman et al, 2012; Aleksandrova & Phillips, 2021; Kadriu et al, 2021). Uma vez que os seus efeitos a montante vão estar dependentes do tipo de neurónios em que actuam, a cetamina deve ser considerada um modulador glutamatérgico (e não apenas um antagonista glutamatérgico) (Muscat et al, 2021). Ao modular temporariamente os recetores glutamatérgicos, a cetamina induz uma cascata de efeitos dose-dependentes a vários níveis (nível molecular e celular; nível dos circuitos e redes neuronais; nível psicológico) e escalas temporais que são importantes de conhecer para compreender as suas diferentes propriedades e justificar as suas diferentes formas de aplicação clínica (Marguilho et al, 2022).

A cetamina desencadeia - a vários níveis - alterações semelhantes àquelas induzidas por psicadélicos serotoninérgicos (como a psilocibina), pelo que é amplamente reconhecida como um **psicadélico atípico** (Kelmendi et al, 2022). Relativamente às redes neuronais, vários estudos com cetamina em dose infra-anestésica têm demonstrado modificações semelhantes às que acontecem com psicadélicos serotoninérgicos, nomeadamente redução das ondas alfa (Vlisides *et al*, 2018), aumento das ondas gama (Gilbert & Zarate, 2020) e aumento da diversidade de sinal (uma medida de complexidade da atividade neuronal) (Schartner et al, 2017). Tal como tem sido demonstrado em estudos com psilocibina, a cetamina também causa dessegregação e desintegração temporárias da *default-mode network* e da *salience network* (Bonhomme et al, 2016; Mueller et al, 2018; Zacharias et al, 2020) bem como modificações da conectividade funcional destas redes após tratamento de pessoas com depressão (Evans et al, 2018; McMillan et al, 2020). Já em relação à experiência psicológica aguda, a cetamina produz também efeitos com algumas semelhanças aos desencadeados pela psilocibina, incluindo dissolução do ego que pode ser experienciada com êxtase ou com ansiedade (Vollenweider & Kometer, 2010). As principais diferenças são a sua menor duração e uma maior tendência para alterações da perceção do corpo (tipicamente descritas como “dissociativas”) e menor tendência para experiências visuais (Studerus, Gamma & Vollenweider, 2010). A cetamina parece ainda facilitar experiências unitivas com a mesma frequência do que a psilocibina (Studerus, Gamma & Vollenweider, 2010). Importa, a este nível, realçar que estas alterações psicológicas também se manifestam em doses antidepressivas mínimas consideradas eficazes (tipicamente 0,3 - 0,5 mg/kg) e não exclusivamente em doses mais altas do intervalo de doses utilizado em Psiquiatria Studerus, Gamma & Vollenweider, 2010; Vollenweider & Kometer, 2010). **Assim, atendendo que os efeitos considerados psicadélicos da cetamina são esperados mesmo em doses mais baixas, deverá ser exigido que os profissionais que utilizem este fármaco - independentemente do modelo de tratamento adotado - estejam informados da sua potencial ocorrência e, sobretudo, dotados de capacidades para a sua correta gestão, pelo que estes não devem nunca ser negligenciados.**

Foi recentemente publicado um artigo onde se elaborou um modelo que unifica diferentes níveis explicativos da ação da cetamina (Marguilho et al, 2022). Segundo este modelo, os efeitos antidepressivos rápidos, e frequentemente transitórios, observados após a administração de cetamina são maioritariamente causados pela modulação aguda dos circuitos de recompensa do cérebro e pela estimulação sub-aguda da sinaptogénese e neurogénese, enquanto que as suas propriedades dissociativas e psicadélicas são causadas pela disrupção aguda das redes cerebrais de larga escala (que é dependente da dose e do contexto). Do ponto de vista computacional, uma vez que a atividade sincronizada dos neurónios que compõe a *salience network* codifica as previsões/modelos do cérebro sobre o corpo (*'minimal self'*) e a *default-mode network* as previsões/modelos do cérebro sobre a experiência auto-narrativa (*'biographical self'* / 'Eu biográfico'), pensa-se que a dessegregação e desintegração transitória da *salience network* dê origem à experiência tipicamente conhecida como 'dissociativa' da cetamina, enquanto que a dessegregação e desintegração transitória da *default mode network* dá origem à experiência 'psicadélica' da cetamina.

Em Psicoterapia Assistida por Psicadélicos, uma redução da confiança nas crenças auto-narrativas/biográficas com uma intervenção de suporte psicológico ou integrada numa psicoterapia pode permitir uma revisão de modelos patológicos de representação do 'Eu' e da sua relação com os outros, tendo a neuroplasticidade

aumentada um papel permissivo nessa revisão (Carhart-Harris & Friston, 2019). Parece, pois, existir um papel complementar entre a modificação aguda dos padrões de ganho sináptico nas áreas mais elevadas da hierarquia cerebral (que dá origem à experiência psicadélica e permite ao indivíduo explorar hipóteses alternativas sobre si próprio) e a estimulação da neuroplasticidade que ocorre nos dias seguintes, permitindo que a estabilização das redes cerebrais num modelo mais adaptativo (ou em vários) ocorra ao longo do processo psicoterapêutico (Marguilho et al, 2022). Este modelo, apesar de constituir um modelo teórico, fornece um racional unificado para utilizar as propriedades psicadélicas da cetamina com o objetivo de aumentar os seus benefícios a longo-prazo, pese embora a grande maioria dos ensaios clínicos com cetamina tenha vindo a utilizar um modelo exclusivamente farmacológico, no qual estes efeitos subjetivos durante a administração da substância são vistos como efeitos laterais.

5. Seleção de Pacientes

5.1. Indicações para tratamento com cetamina

Depressão resistente ao tratamento (DRT):

- A evidência mais robusta relativa à eficácia, segurança e tolerabilidade da cetamina está descrita em adultos com **perturbação depressiva major resistente ao tratamento (DRT)** ([Consultar 3.1 Depressão Resistente ao Tratamento](#)).
- Embora a definição de DRT não seja consensual e alguns autores contestem este termo, propondo a sua substituição por “depressão de difícil tratamento”, a SPACE opta, neste manual, por utilizar o termo DRT e adotar a definição globalmente aceite de **ausência de resposta clínica** (a qual ocorre quando há melhoria de pelo menos 50% dos sintomas) **após tratamento com dois cursos de antidepressivos, realizados em doses e duração adequadas** (Davoudian, 2020).
- Em ensaios de cetamina na depressão, a idade jovem (Ekstrand et al, 2021) destaca-se como um bom preditor de resposta ao tratamento, enquanto que a severidade e cronicidade da depressão e da ideação suicida parecem predizer pior resposta (Niciu et al, 2014; Ionescu et al, 2019; Jesus-Nunes et al, 2022).
- A cetamina pode ser utilizada em casos selecionados de **depressão bipolar resistente ao tratamento** ([Consultar 3.2.7 Depressão bipolar](#)). De acordo com recomendações publicadas por Singh *et al.* (2022), pode ser utilizada na perturbação afetiva bipolar tipo 2, na tipo 1 somente se forem concomitantemente prescritos estabilizadores de humor robustos, e por períodos limitados no tempo (6 a 12 meses).
- A existência de certas comorbidades médicas e psiquiátricas podem limitar a realização deste tratamento ([Consultar 5.2.1 Considerações Médicas e Psiquiátricas](#)). Especificamente, a depressão com sintomas psicóticos é considerada contra-indicação provisória, pela ausência de ensaios clínicos robustos nesta população e pela existência de tratamentos mais eficazes. O estudo de Ekstrand *et al.* (2022) demonstrou eficácia e segurança da cetamina

na depressão psicótica, no entanto a eletroconvulsivoterapia foi mais eficaz neste grupo de pacientes.

- Desconhece-se se a ausência de resposta à eletroconvulsoterapia ou à estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) afeta a resposta subsequente à cetamina (McIntyre et al, 2021).

Outras indicações clínicas:

Para outras indicações que não a depressão, a evidência é ainda preliminar ([Consultar 3.2 Outras indicações](#)). Destas, destacam-se as Perturbações do Uso do Alcool. **A SPACE não pode ainda fazer recomendações específicas para outras indicações além da Depressão Resistente ao Tratamento, mas respeita o bom-senso, avaliação clínica e autonomia por parte dos profissionais de saúde mental ou de instituições de saúde, para incorporar a evidência científica atual de forma a promover os melhores resultados possíveis em pacientes com perturbações psiquiátricas crónicas e resistentes a múltiplas intervenções.**

5.2 Avaliação inicial e critérios de elegibilidade

A avaliação inicial deverá incluir:

- Anamnese completa, para estabelecer o diagnóstico psiquiátrico atual;
- Avaliação da gravidade dos sintomas, incluindo avaliação da ideação suicida, para permitir avaliações posteriores de evolução clínica ao longo do tratamento;
- Recolha da história médico-cirúrgica e psiquiátrica, com pesquisa ativa de histórico atual e passado de psicose e de consumo de substâncias.
- Revisão da medicação habitual e histórico de alergias;
- Recolha do histórico de tratamentos farmacológicos e de intervenções psicoterapêuticas anteriores, tendo atenção se os tratamentos realizados foram cumpridos em dose e duração adequadas;
- Recolha de antecedentes familiares, com pesquisa ativa de história de psicose
- Avaliação médica por sistemas, para avaliar potenciais fatores de risco associados ao tratamento com cetamina.
- A decisão sobre a realização de outros exames complementares de diagnóstico laboratoriais de rastreio deve ser tomada de acordo com as características clínicas individuais de cada paciente.

É nossa recomendação que os doentes elegíveis para tratamento com cetamina devam cumprir os seguintes critérios:

- Diagnóstico clínico de Depressão Resistente ao Tratamento;
- Ter idade igual ou superior a 18 anos;
- Ter capacidade de compreensão para entender os potenciais riscos e benefícios associados à cetamina;
- Ter participado num processo de consentimento informado pormenorizado – o qual deve incluir os riscos associados ao tratamento, os limites da informação disponível relativamente aos potenciais benefícios do tratamento, o facto de se tratar de uma utilização *off-label* do fármaco, e uma discussão de opções alternativas de tratamento, como sejam a ECT ou EMTr, se apropriado ([Consultar 6. Uso off-label de cetamina](#));

- Idealmente, estar inserido num ambiente sociofamiliar estável e possuir uma rede de suporte que possa ser envolvida no tratamento, nomeadamente para assegurar o transporte seguro da pessoa após as sessões com cetamina e para prestar auxílio em caso de necessidade de apoio urgente (ex: oferecer medicamento de SOS prescrito pelo médico e/ou acompanhar o doente ao serviço de urgência).

5.2.1 Considerações Médicas e Psiquiátricas

A cetamina está associada a efeitos fisiológicos mínimos nos sistemas neurológico, cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e oftálmico (Cohen et al, 2018). As contra-indicações reportadas na literatura têm maior evidência em doses anestésicas, presumindo-se que, em doses sub-anestésicas, estas possam ser consideradas contra-indicações relativas ou precauções, sendo, no entanto, necessária evidência mais robusta (Gorlin, 2016). De seguida reunimos considerações médicas e psiquiátricas que requerem especial atenção.

5.2.1.1 Considerações Médicas

Contra-indicações:

- Estado de intoxicação aguda.
- *Delirium* (síndrome confusional aguda).
- Demência ou outra condição que afete a capacidade de compreensão e de dar consentimento informado para o tratamento.
- Gravidez.
- Hipertensão arterial não controlada.
- Diabetes mellitus não controlada.
- Hipertiroidismo não controlado.
- Feocromocitoma.
- Doença cardiovascular - doença aneurismática central, doença valvular significativa, doença vascular coronária de alto risco, angina instável, insuficiência cardíaca de classe III da *New York Heart Association*, arritmias, um evento cardiovascular recente (atualmente existe pouca evidência para estipular um limite temporal recomendado, tendo sido proposto, por Szarmach *et al*, um intervalo de espera de pelo menos 6 semanas desde o evento agudo, porém, pela escassez de estudos dirigidos, consideramos que poderá ser mais prudente alargar este período para, por exemplo, 3 meses; ex: enfarte agudo do miocárdio).
- Doença neurológica ou cerebrovascular - evento cerebrovascular recente (há ≤ 6 semanas; ex: acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório), pressão intracraniana elevada, hidrocefalia.
- Doença hepática grave.
- Risco de aspiração de conteúdo gástrico.
- História de efeitos adversos graves ou alergia à cetamina.

Precauções devem ser tomadas se:

- IMC ≥ 45 .
- Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono.
- Doentes com outras condições cardíacas ou respiratórias (ex: DPOC, asma).
- Pressão intraocular elevada e Glaucoma.

Populações Específicas:

- Amamentação - as quantidades de cetamina e seus metabolitos presentes no leite materno, após 12 horas da administração com extração e descarte do leite durante esse período, são clinicamente insignificantes (Wolfson et al, 2023).
- População Geriátrica - a cetamina foi usada no tratamento de depressão refratária em população geriátrica, com eficácia e aceitável tolerabilidade, mas risco aumentado de hipertensão clinicamente significativa durante a administração (Lipsitz et al, 2021).

5.2.1.2 Considerações Psiquiátricas

Contra-indicações (Hanon, 2022; Cohen, 2018):

- Episódio psicótico ativo.
- História pessoal de psicose/perturbações psicóticas
 - Em relação a casos de Perturbação Afetiva Bipolar tipo 1 com história pregressa de episódio maníaco com sintomas psicóticos, tendo em conta que a investigação atual tem demonstrado evidência preliminar de eficácia e segurança na depressão bipolar, com baixo risco de viragem maníaca (*Consultar 3.2.7 Depressão bipolar*), a decisão de utilização de cetamina nestes pacientes deve ser precedida de uma análise criteriosa, com ponderação do risco/benefício, tendo em conta as características do paciente (ex: personalidade, impulsividade, sintomatologia psicótica, rede de suporte, grau de resistência ao tratamento, etc) e os recursos disponíveis no hospital/clínica que onde as intervenções com ketamina são realizadas (ex: experiência ou especialização da equipa em perturbação bipolar, disponibilidade de internamento, etc).

Precauções devem ser tomadas se:

- Ideação suicida - se o suicídio for considerado um risco iminente, o doente deve ser tratado em contexto de internamento hospitalar.
- Abuso/dependência ativa de substâncias - deve ser dada especial atenção ao uso recente de substâncias.
- Perturbações da personalidade graves e não-tratadas.
- Stressores psicossociais agudos - deve ser realizada uma avaliação do suporte social (por exemplo, com recurso à aplicação da Escala de Satisfação com o Suporte Social [ESSS] de Pais Ribeiro (José Luís Pais Ribeiro, 2011)).

5.2.1.3 Considerações sobre tratamentos concomitantes

Prevê-se que, na maioria dos doentes com perturbação depressiva major resistente ao tratamento, a cetamina será prescrita como tratamento adjuvante ao regime atual do doente. Sendo assim, é importante ter em conta que:

- Os psicoestimulantes e outros agentes com atividade vasopressora têm contra-indicação relativa (McIntyre et al, 2021).
- Fármacos que requerem precaução, mas que não são necessariamente contra-indicados, incluem os inibidores não selectivos da

monoamina oxidase e os inibidores reversíveis da monoamina oxidase-A (Katz, 2018).

- A naltrexona parece atenuar a eficácia antidepressiva da cetamina, pelo que se sugere a sua descontinuação (Williams et al, 2018), caso tal seja possível.

- A cetamina é metabolizada pela enzima CYP3A4 e CYP2B6, pelo que a utilização concomitante de outros fármacos que sejam indutores ou inibidores destas enzimas pode afetar a biodisponibilidade da cetamina (McIntyre et al, 2021).

- Não estão reportadas interações medicamentosas clinicamente significativas na co-administração de cetamina com antidepressivos convencionais, antipsicóticos de segunda geração e lítio (McIntyre et al, 2021).

- Os estudos que avaliam o efeito sinérgico e a segurança da combinação cetamina-lamotrigina nesta população ainda não são conclusivos (Wilkowska et al, 2022). Em teoria, a lamotrigina pode atenuar os efeitos dissociativos da cetamina, por reduzir a libertação de glutamato (Anand, 2000).

- A administração concomitante de benzodiazepinas pode atenuar ou atrasar a resposta antidepressiva da cetamina (Ford, 2015; Frye, 2015; Abbott, et al, 2017). Recomendamos que o psiquiatra responsável pelo tratamento tente minimizar a dose de benzodiazepinas e a sua interação farmacológica com a janela temporal de ação da cetamina, ponderando, caso a caso, o risco de agravamento da ansiedade com o benefício na eficácia da cetamina.

6. Uso *off-label* de cetamina

Citando o Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida³, *não raramente, razões decorrentes das estratégias comerciais das próprias companhias farmacêuticas levam a que estas optem por segmentar o mercado, através da introdução de um novo medicamento, em regra mais dispendioso. Neste caso, não obstante, esteja disponível um medicamento aprovado para a situação clínica em causa, é usado off-label outro medicamento por razões económicas. Se a escetamina - fruto dos resultados positivos de ensaios clínicos de Fase 3 - está já formalmente aprovada para a DRT, a cetamina, apresentada na forma farmacêutica de solução injetável ou para perfusão, está exclusivamente aprovada como fármaco anestésico.*

Neste sentido, apesar de reunir evidência crescente de segurança e eficácia por múltiplos ensaios clínicos randomizados controlados, tendo o primeiro ensaio clínico de Fase 3 sido publicado em julho de 2023 ([Consultar 3. Compilação da evidência científica](#)), o uso clínico de cetamina em perturbações psiquiátricas é limitado à prescrição *off-label*. Apesar de uma grande variabilidade, a prescrição *off-label* é um procedimento extremamente comum em Medicina, nomeadamente em áreas como a Oncologia, Hematologia e Reumatologia, mas também de forma **prevalente em Psiquiatria**.

A prescrição como **ato médico** assenta no âmbito da autonomia técnico-científica do médico e do respeito pelas *leges artis*, valores reconhecidos expressamente pelo ordenamento jurídico. É esta a base para um consenso

³ PARECER 123/CNECV/2023 SOBRE O USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS – IMPLICAÇÕES ÉTICAS, acedido através de https://www.cneqv.pt/pt/deliberacoes/pareceres/parecer-123-cneqv-2023-sobre-o-u?download_document=10917&token=ec3b87258c0ea8abf2b377f771b5f550

generalizado de que o médico goza de uma ampla liberdade quanto à prescrição, o que inclui poder realizá-la para indicações terapêuticas não constantes do Resumo de Características do Medicamento. A prescrição *off-label* deve ser admitida sempre que permita melhor proteger a saúde do paciente, sendo que, adicionalmente, poderá permitir, com a sua generalização, avanços científicos quanto a determinadas indicações. Assim, esta deve sempre obedecer a critérios que minimizem os riscos e ser determinada por fatores que preservem a segurança dos doentes. Deve fundamentar-se numa base científica, devendo restringir-se aos casos em que o benefício se afigure considerável e não exista alternativa terapêutica aprovada que se manifeste eficaz e deve prever uma adequada monitorização do doente.

Tal como afirma o INFARMED, “a utilização de um medicamento fora do âmbito das indicações terapêuticas aprovadas **é da inteira responsabilidade do médico prescritor**, que entende que um dado medicamento se adequa a uma dada indicação terapêutica, face ao caso particular de um seu doente”, e esta prática não cai sob a sua alçada, sendo “competência das comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética, de cada instituição, pronunciarem-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes”.

É neste enquadramento que **a SPACE advoga que a decisão de prescrever cetamina *off-label* deve basear-se no princípio da beneficência e da não-maleficência, tendo em conta a evidência disponível quanto à indicação terapêutica em causa** ([Consultar 5.1 Indicações para tratamento com cetamina](#)). Simultaneamente, na relação terapêutica médico-paciente, o paciente tem o direito de tomar decisões informadas relativamente às opções terapêuticas que lhes são propostas., preservando-se também o princípio bioético da autonomia.

Como para qualquer ato médico, **a prescrição *off-label* está sujeita ao consentimento informado do paciente, que deve ser escrito** e devidamente adaptado ao modelo de tratamento que é aplicado. Neste documento devem constar, de forma explícita, os benefícios e riscos inerentes ao tratamento, devendo o consentimento ser voluntário, livre e esclarecido ([Consultar 7.1 Consentimento informado](#)).

7. Considerações éticas

Existe atualmente um interesse crescente tanto por parte de pacientes como de clínicos e investigadores em novas modalidades terapêuticas no âmbito da Psiquiatria, nas quais se inclui (a par de tecnologias de neuromodulação e substâncias psicadélicas clássicas) a utilização de cetamina. Embora tenham sido apelidadas como anunciadoras de uma “nova era” na Psiquiatria, a sua utilização levanta desafios éticos importantes de índole psicofisiológica, legal, cultural e até antropológica.

Como previamente descrito, a evidência mais robusta relativa à eficácia da cetamina está descrita em adultos com perturbação depressiva *major* resistente ao tratamento, uma condição que pela sua própria definição implica não-resposta a pelo menos dois fármacos utilizados habitualmente como primeira linha. Esta condição de elegibilidade para tratamento com cetamina pode alterar significativamente a correta avaliação do risco-benefício por parte do paciente que, esperançoso por novas abordagens após um período prolongado de falência terapêutica, se encontra mais vulnerável a promessas de “curas milagrosas” e “terapias inovadoras” (Hausermann & Chiong, 2023). Paralelamente, também a nível nacional, o interesse mediático do qual têm sido alvo as substâncias psicadélicas típicas e atípicas globalmente e a

cetamina em particular contribui potencialmente para uma expectativa magnificada da eficácia de terapias com recurso a cetamina. Neste sentido, a comunicação pública por parte de clínicos e investigadores, bem como a divulgação realizada por clínicas privadas que apliquem tratamentos com cetamina, deve respeitar as leis e regras deontológicas em vigor, mais ainda tratando-se de uma prescrição *off-label*, respeitando princípios éticos que não devem ser transpostos.

Ao induzir estados alterados de consciência, a cetamina tem o potencial de modificar de modo significativo percepções acerca do mundo e até mesmo o sistema de valores pessoais do paciente, pelo que essa possibilidade deve estar contemplada do modo mais claro possível no consentimento informado ([Consultar 7.1 Consentimento informado](#)). Nos modelos que oferecem suporte psicológico, estes estados de maior vulnerabilidade psicológica podem requerer por parte do clínico a introdução do toque corporal no sentido de fornecer suporte, contenção e/ou *grounding*, estratégias estas que devem ser consentidas pelo paciente antes da administração do fármaco.

Adicionalmente, esta vulnerabilidade poderá ainda manifestar-se em sugestibilidade aumentada, situação que pode ser verificada durante um estado alterado de consciência (Seybert et al, 2023). O paciente deve ser informado que poderá experienciar sentimentos de maior proximidade dirigidos ao seu terapeuta, a quem cabe o papel de mitigar os potenciais riscos psicológicos do estado alterado de consciência.

7.1 Consentimento Informado

Tendo em conta os efeitos elicitados pela cetamina, o consentimento informado deve ser **escrito**, salvaguardando-se um maior esclarecimento do paciente e também para maior proteção dos profissionais de saúde e entidades envolvidas, em casos de responsabilidade médica civil ou disciplinar. Naturalmente, qualquer condição em que um paciente seja incapaz de consentir o tratamento constitui uma contra-indicação para iniciar o mesmo ([Consultar 5. Seleção de Pacientes](#)).

A SPACE reconhece a necessidade de incluir em qualquer consentimento informado o estatuto experimental dos tratamentos com cetamina para perturbações de saúde mental, sublinhando que ainda não foram reunidos todos os critérios necessários que os conduzissem a um processo de aprovação formal junto das entidades reguladoras. Nesse sentido, na informação que acompanha o consentimento informado, deverão estar presentes, de forma clara, informações que reflitam a pertinência da utilização de cetamina em indicações fora daquelas aprovadas pela entidade reguladora, citando, de uma forma sumária, a evidência que justifica esse uso para as diferentes indicações clínicas.

Deverá ser facultada a informação relativamente ao modelo de tratamento utilizado, isto é, se é seguida uma utilização segundo uma perspetiva biomédica centrada exclusivamente nos efeitos farmacológicos da cetamina, ou se é administrada com suporte psicológico ou de uma forma integrada num processo psicoterapêutico ([Consultar 9. Combinação de cetamina com suporte psicológico e/ou psicoterapia](#)), descrevendo os principais procedimentos terapêuticos. Devem ser explicitadas as diferentes vias possíveis de administração do fármaco, bem como o intervalo de doses do fármaco que poderá ser utilizado.

Recomenda-se que os principais efeitos esperados, a nível físico e psicológico estejam listados, discriminando-se as frequências esperadas para a sua ocorrência. Destaca-se também a necessidade de explicitar que as alterações qualitativas da

consciência provocadas pela cetamina poderão elicitar no paciente emoções ou comportamentos fora do seu habitual, conferindo-lhe um estado de maior vulnerabilidade, o qual exige uma conduta ética por parte do profissional.

Informações relativas a potenciais efeitos adversos, a sua frequência esperada e a sua gestão ([Consultar 8.3 Gestão de efeitos adversos](#)) deverão também ser incluídas no consentimento informado. Especificamente, deverá ser providenciada a informação da comprovada ação anti-suicidária da cetamina, mas também da possibilidade de a ideação suicida poder também ser agravada; caso tal se verifique, o paciente deverá prontamente indicar o médico psiquiatra prescritor da sua ocorrência. Deverá também ser indicado que a cetamina é uma substância com potencial de abuso, ainda que não haja evidência desse risco em contextos terapêuticos (Le et al, 2022).

A presença da informação de que nem todos os pacientes respondem eficazmente ao tratamento ou que a melhoria apresentada pode ser apenas temporária é também encorajada, devendo também ser comunicadas alternativas terapêuticas aos pacientes, incluindo eletroconvulsoterapia ou estimulação magnética transcraniana.

Sugere-se que esteja expresso o compromisso de o paciente garantir uma pessoa de referência que o acompanhe à saída das sessões de dosagem e que esteja contactável em caso de necessidade, assim como o compromisso de o paciente seguir a estrutura proposta pelo médico psiquiatra prescritor, na qual também se inclui o período de *follow-up*/continuidade de cuidados.

Deve, por fim, estar explícita a informação de que a decisão de consentir o tratamento pode ser revogada a qualquer momento e de livre vontade e que não haverá prejuízo para os direitos do paciente. O documento do consentimento informado deverá ser assinado e datado pelo paciente e médico psiquiatra prescritor.

8. Administração de cetamina

8.1 Dose, frequência e vias de administração

A forma de administração de cetamina mais utilizada na maioria dos ensaios clínicos e relatos de casos disponíveis na literatura é em perfusão endovenosa de 0,5 mg/kg em 40 minutos. Embora a via endovenosa seja a mais comumente utilizada, a segurança e eficácia também foram descritas com outras vias de administração, nomeadamente a via oral, sublingual, transmucosa, intranasal, intramuscular e subcutânea. A via intramuscular nas mesmas doses mostra ter eficácia sobreponível, sendo a via mais utilizada em contexto de TACt (Chilukuri et al, 2014; Dore et al, 2019). A maioria dos estudos controlados por placebo têm utilizado doses entre 0,5 mg/kg e 1 mg/kg, sendo estas as doses recomendadas neste guia. Foi reportado um maior efeito antidepressivo em doses superiores (Nikolin et al, 2023), sendo que doses inferiores a 0,5mg/kg parecem ser menos eficazes (Xu et al, 2016). A biodisponibilidade da cetamina é praticamente total na via endovenosa (95-100%), seguida pela via intramuscular (\approx 93%) intranasal (45-50%), e sendo mais reduzida na forma sublingual e oral (24- 30%) (Peltoniemi et al, 2016).

Foram observadas maiores alterações hemodinâmicas em pacientes com um índice de massa corporal igual ou superior a 30 que receberam uma dose de cetamina de 0,5 mg/kg, pelo que se recomenda um ajuste de dose ao peso corporal ideal do paciente (usando o peso corporal ideal calculado da pessoa e não o peso corporal real para determinar a dose) (Erstad & Barletta, 2020; Sanacora et al, 2017).

O esquema temporal de administração mais eficaz de cetamina não está ainda estabelecido. Tratamentos repetidos aumentam e prolongam o efeito, com tendência de superioridade para tratamentos 2 vezes/semana (mas não 3 vezes/semana) *versus* administrações semanais, e evidência de eficácia de tratamentos semanais de consolidação (Conley et al, 2021; Kryst et al, 2020). Um esquema comum e alinhado com a evidência poderá iniciar-se com uma fase de indução (1-2 vezes/semana), seguida de uma fase de consolidação (semanal), num conjunto de 4-8 sessões distribuídas por 2-4 semanas (McInnes et al, 2022). A resposta imediata pós-sessão é um preditor de resposta a longo prazo, mas esta pode requerer três ou mais sessões na maioria dos pacientes (Murrough et al, 2013; Phillips et al, 2019). Nos respondedores segue-se uma fase de manutenção, de período variável consoante a durabilidade da resposta. No mundo real, a primeira sessão de manutenção dá-se em média, 2,5 meses depois da fase de indução/consolidação (McInnes et al, 2022).

8.2 Monitorização e cuidados

A cetamina é um fármaco seguro na grande maioria dos casos, sobretudo quando os doentes são cuidadosamente selecionados após uma avaliação médica e psiquiátrica/psicológica. Os possíveis efeitos adversos (ex: náusea, cefaleia, aumento da pressão arterial, agitação relacionada com a dissociação) são raros, geralmente pouco significativos e facilmente geríveis. Os profissionais de saúde envolvidos neste tratamento devem estar aptos para monitorizar e gerir as situações de emergência que possam surgir ([Consultar 8.3 Gestão de efeitos adversos](#) e [10. Requisitos e formação da equipa de profissionais](#)).

A evidência atual reporta graus variados de monitorização e cuidados, sendo que o ideal é uma abordagem que equilibre as preocupações sobre a segurança com a necessidade de evitar uma monitorização intrusiva e contra-terapêutica. Neste sentido, propomos as seguintes orientações de monitorização e cuidados. Não obstante, os profissionais devem usar sempre o seu julgamento clínico para determinar a eventual necessidade de uma maior frequência na monitorização e/ou de avaliações auxiliares (para além da monitorização de rotina) com base no estado clínico do doente e na presença e gravidade de comorbilidades médicas.

8.2.1 Monitorização cardiovascular

Para procedimentos de sedação com cetamina, como é o caso da anestesia para cirurgias, é imperativa uma monitorização cardiovascular contínua. No entanto, quando esta substância é utilizada em doses baixas, subanestésicas, como acontece no contexto do tratamento de perturbações psiquiátricas, a justificação para a monitorização contínua é menos clara. Neste contexto, os efeitos na pressão arterial são geralmente pequenos (aumento máximo de 20 mmHg na pressão sistólica e 10 mmHg na diastólica), transitórios (com duração habitual de 10-40 minutos) e geralmente regressam aos valores basais sem necessidade de intervenção. Efeitos cardiovasculares graves, como AVC ou enfarte agudo do miocárdio, são extremamente raros (Rodrigues *et al*, 2020; Szarmach *et al*, 2019; Strayer & Nelson, 2008). Para além disso, a monitorização cardiovascular contínua pode ser disruptiva para o processo terapêutico, sem benefício acrescido, tendo em conta o muito baixo risco clínico de emergência hipertensiva (Yip *et al*, 2022).

Recomenda-se medição dos sinais vitais – pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória:

- Em todos os doentes: antes da sessão (deve ser feita uma comparação com a pressão arterial basal e ter em conta a possibilidade de hipertensão situacional, que geralmente melhora com tranquilização e intervenções não-farmacológicas para a ansiedade) e antes da alta.
- Em doentes com fatores de risco cardiovascular: repetir também a medição de sinais vitais no pico do efeito da substância.

Recomenda-se medição da saturação de oxigénio com oximetria de pulso apenas se clinicamente indicado, nomeadamente:

- Antes da administração e antes da alta: em doentes com risco aumentado de problemas respiratórios.
- Durante a sessão: em doentes com risco aumentado ou que apresentem sinais de dispneia – se a saturação de oxigénio for baixa durante o tratamento, esta deve ser monitorizada continuamente até que o doente deixe de estar em risco de hipoxemia; em doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), deve posicionar-se a cabeça do doente levantada acima de 45°.

8.2.2 Monitorização psicológica

- Antes da sessão: exame do estado mental, com avaliação através de entrevista clínica de qualquer alteração desde a última observação, sintomas psiquiátricos (podem ser usadas escalas para quantificar o grau; ex: *Patient Health Questionnaire-9* ou *Beck Depression Inventory* para sintomas depressivos e *Generalized Anxiety Disorder Scale* para sintomas de ansiedade) e ideação suicida atual; revisão do consentimento informado.
- Durante a sessão: estar atento à presença de sofrimento emocional significativo e agitação que possa surgir no contexto da dissociação; a sedação deve ser monitorizada indiretamente por observação ou diretamente por questionamento ocasional.
- Após a sessão: confirmar se o doente cumpre os critérios de avaliação físicos e psicológicos para ter alta (ponto seguinte).

8.2.3 Avaliação e planeamento para a Alta

- Avaliar o grau de dissociação – pode ponderar-se a utilização de uma escala como a *Clinician Administered Dissociative States Scale* (CADSS).
- Reavaliar o estado mental e ideação suicida.
- Avaliar a existência de alterações médicas.
- Garantir a deambulação segura sem assistência.
- Garantir, com o paciente, o seguimento do plano pós-alta previamente acordado, nomeadamente das instruções e recomendações pós-alta, como a proibição de conduzir veículos ou operar maquinaria perigosa durante 24 horas após o tratamento, não consumir substâncias psicoativas (ex: álcool) e evitar tomadas de decisão importantes após a experiência.
- Assegurar que o doente sai acompanhado por um adulto responsável que o possa transportar até casa.

8.3 Gestão de efeitos adversos

Dependendo da dose, a cetamina pode causar diversos efeitos adversos. Estes devem ser tidos em conta durante o processo de seleção e transmitidos aos pacientes durante o consentimento informado e sessões de preparação.

O perfil de efeitos adversos da administração de cetamina inclui um aumento temporário da pressão arterial, sintomas neurológicos transitórios e sintomas comumente apelidados de dissociativos (McIntyre et al., 2021; Short et al., 2018; Szarmach et al., 2019; Singh et al., 2016; Shiroma et al., 2014). A respeito da dissociação associada ao uso de cetamina, a sua descrição enquanto efeito adverso permanece controversa dado que alguns estudos listam este grupo sintomático como parte integrante no processo de tratamento, observando-se uma correlação entre estas alterações e o efeito antidepressivo da cetamina (ver secção 4 e 9.1 para mais informações acerca deste tópico) (Ballard & Zarate, 2020; Grabski et al., 2020; Luckenbaugh et al., 2014; McIntyre et al., 2021).

Os efeitos adversos associados ao uso de cetamina tendem a ser de curta duração e não requerem usualmente intervenção médica. Num estudo retrospectivo, Feifel et al. (2020) reportam que apenas 0,7% dos pacientes submetidos a tratamento com cetamina interromperam o mesmo devido a efeitos adversos, numa amostra de 6630 pacientes.

Efeitos Neurológicos

Os efeitos adversos neurológicos mais comuns são tonturas, sensação de lentificação no funcionamento cognitivo e turvação da visão (Loo et al., 2016; Daly et al., 2018; Short et al., 2018; McIntyre et al., 2021). Estes efeitos adversos tendem a ser tipicamente de curta duração, não necessitando usualmente de intervenção médica. A evidência atual sugere que o uso terapêutico de cetamina na depressão não se associa a disfunção cognitiva persistente (McIntyre et al., 2021; Murrugh et al., 2015).

Em caso de cefaleias (durante ou após a sessão com cetamina) sugere-se o seguinte algoritmo de resposta:

- Avaliação de parâmetros vitais (em caso de Hipertensão, sugere-se atuar conforme protocolo respetivo).
- Mediar com paracetamol 1000 mg PO ou ibuprofeno 400 mg (de acordo com perfil/preferência do paciente), podendo esta segunda medicação ser considerada aditivamente em caso de ausência de resposta ao primeiro fármaco.
- Evitar o uso de fármacos da classe dos opióides.

Relativamente ao potencial convulsivo da cetamina, a literatura apresenta resultados mistos e muitas vezes contraditórios, sendo o fármaco inclusivamente usado no tratamento de *status epilepticus* refratário (Kim et al., 2021; Synowiec et al., 2013; Celesia et al., 1975). Em todo o caso, se for observada a presença de convulsões durante o tratamento com cetamina, sugere-se o seguinte algoritmo de resposta:

- Sinalização da hora de início da atividade convulsiva.
- Avaliação de parâmetros vitais (inclusive oximetria a cada 5 minutos até paciente se encontrar estabilizado).
- Colocar paciente em posição lateral de segurança (PLS) e proteger via aérea.
- Garantir que não existe risco do doente se magoar a si próprio.

- Considerar a administração de diazepam 10 mg IM se convulsão se prolongar por mais de 1 a 2 minutos.
- Caso a convulsão cesse antes de 5 minutos, manter paciente em PLS e reavaliar sinais vitais.
- Se a convulsão persistir por mais de 5 minutos, voltar a ocorrer após término ou existirem alterações significativas nos sinais vitais, chamar serviços de emergência médica.

Efeitos Cardiovasculares

Tal como acima exposto, o uso de cetamina para o tratamento da depressão está associado a uma elevação em média de 19,6 mmHg da tensão arterial sistólica e 13,4 mmHg da tensão diastólica, ocorrendo um pico de elevação aos 40 minutos após infusão (Szarmach et al., 2019) . De forma relevante, o aumento da pressão arterial observado tem uma natureza limitada no tempo, não tendo sido relatados neste contexto eventos clínicos significativos em nenhuma das revisões de literatura atualmente publicadas (Riva-Posse et al., 2018; Szarmach et al., 2019).

Em caso de hipertensão arterial antes da sessão com cetamina sugere-se o seguinte:

- Caso a pressão arterial (PA) seja superior a 160/100 mmHg:
 - Promover o descanso com posterior reavaliação.
 - Considerar pré-tratamento com clonidina 0,1 mg ou amlodipina 2,5-5 mg e posterior reavaliação.
 - Caso medidas acima descritas não surtam efeito terapêutico, considerar referenciação a médico de medicina geral e familiar (MGF) e protelar tratamento até controlo tensional adequado.
- Caso a pressão arterial sistólica (PAs) seja superior a 180 mmHg (sem sintomas associados):
 - Promover o descanso com posterior reavaliação.
 - Considerar pré-tratamento com clonidina 0,1 mg (podendo ser repetida a cada hora) ou nitroglicerina 0,4 mg sublingual, com posterior reavaliação.
 - Não iniciar cetamina se PAs > 160 mmHg.
 - Considerar referenciação a médico de medicina geral e familiar (MGF) e protelar tratamento até controlo tensional adequado.

Em caso de hipertensão arterial durante a sessão com agitação ou sinais/sintomas sugestivos de lesão órgão-alvo (dor no peito; falta de ar; cefaleia intensa; sinais de AVC [paralisia facial, hemiparesia unilateral, disartria, afasia]; afundamento do estado de consciência; saturação periférica de O₂ < 90%; arritmia grave):

- Suspensão da perfusão e articulação imediata com serviços de emergência médica/equipa médica assistente.

Em caso de hipertensão arterial durante a sessão com cetamina, na ausência de sinais/sintomas sugestivos de lesão órgão-alvo sugere-se o seguinte protocolo de resposta:

- Caso a pressão arterial sistólica (PAs) seja superior a 160 mmHg (sem sintomas associados)
 - Monitorização de sinais/sintomas sugestivos de lesão órgão-alvo e parâmetros vitais.

- Reavaliação tensional a cada 15 minutos.
- Caso a pressão arterial sistólica (PAs) seja superior a 180 mmHg (sem sintomas associados)
 - Monitorização de sinais/sintomas sugestivos de lesão órgão-alvo e parâmetros vitais.
 - Repetir avaliação noutra local.
 - Considerar tratamento com nitroglicerina 0,4 mg ou amlodipina 2,5-5 mg e posterior reavaliação.
 - Monitorizar tensão arterial a cada 5 minutos até estabilização.
 - Considerar articulação com serviços de emergência médica caso medidas acima descritas sejam insuficientes.

Em caso de taquicardia durante a sessão com cetamina, sugere-se a seguinte resposta:

- Caso frequência cardíaca (FC) seja superior a 120 bpm (sem sintomas associados)
 - Monitorização de sinais/sintomas sugestivos de lesão órgão-alvo e parâmetros vitais, a cada 5 minutos até estabilização.
 - Recomendar que paciente realiza respiração abdominal lenta e profunda.
- Caso frequência cardíaca seja superior a 120 bpm com sinais/sintomas sugestivos de lesão órgão-alvo:
 - Suspensão da perfusão e articulação imediata com serviços de emergência médica.
- Caso frequência cardíaca seja superior a 150 bpm (sem sintomas associados)
 - Reavaliação de sinais vitais e caso se mantenha FC > 150bpm, articular com serviços de emergência médica.

Em caso de hipotensão arterial durante a sessão com cetamina, sugere-se a seguinte abordagem:

- Monitorização de oximetria.
- Caso PAs < 90 mmHg, confirmar tensão arterial no outro membro e considerar contacto com serviços de emergência médica na presença de sinais/sintomas sugestivos de lesão órgão-alvo.

Caso surja sensação de dor ou pressão no peito (com ou se falta de ar) durante a sessão com cetamina, sugere-se:

- Monitorização de sinais vitais, incluindo oximetria
- Considerar contacto com serviços de emergência médica se existir:
 - alteração significativa dos sinais vitais.
 - alteração do estado de consciência excessivo para a dose de cetamina utilizada.
- Presença de dificuldade respiratória.
- Se sintomas persistirem ao longo do tempo.

Efeitos Psiquiátricos

Os efeitos comumente observados com o uso de cetamina incluem labilidade emocional, alterações da sensopercepção e sintomas comumente apelidados de dissociativos (Loo et al., 2016; Xu et al., 2016; Daly et al., 2018; Daly et al., 2019; Fu et al., 2020). Tal como exposto no parágrafo inicial desta secção, a descrição da dissociação enquanto efeito adverso permanece controversa e alvo de debate. Independentemente disso, este grupo de sintomas não acarreta um risco significativo, podendo ser mitigado através de uma preparação adequada.

Relativamente aos pacientes com ideação suicida, embora a grande maioria (mais de 70%) experiencie uma redução desta, observa-se um agravamento da IS em cerca de 6% dos pacientes deprimidos (McInnes et al., 2022)

Os sintomas psiquiátricos acima descritos tendem a ser maioritariamente ligeiros, não requerendo intervenção médica para os mesmos. De realçar ainda que a maior parte destes efeitos adversos podem ser mitigados através de uma seleção criteriosa de pacientes e pela prestação de apoio durante a experiência com o fármaco, experiência que deve ocorrer num ambiente familiar e confortável (McIntyre et al., 2021).

Na presença de comportamentos desafiantes e/ou agitação, sugere-se a seguinte resposta:

- Garantir segurança física do paciente e técnicos.
- Primar por uma presença e atuação securizante e contentora
- Abordar verbalmente com orientações simples “talk through, not down”
- Suportar, guiar e conter os movimentos corporais, evitando bloqueá-los.
- Ponderar administração de medicação oral (Lorazepam 1 mg ou Olanzapina 10 mg).
- Ponderar administração de medicação parentérica Haloperidol 5mg/1ml – 5mg EV/IM, ou Midazolam 15mg/3ml – 5-10mg EV/IM.

Efeitos respiratórios

Ao contrário de outros anestésicos, a cetamina não produz depressão respiratória significativa nem altera a resposta do sistema nervoso central à pressão de dióxido de carbono no sangue (Mihaljević et al., 2020; Bellolio et al., 2016). Embora tipicamente exista um decréscimo da frequência respiratória no tratamento com cetamina, casos de laringoespasma e apneia são raros e associados a doses sedativas elevadas (Bellolio et al., 2016).

Em caso de problemas respiratórios durante a sessão com cetamina sugere-se o seguinte protocolo de resposta:

- Garantir que os pacientes com antecedentes de asma têm consigo medicação inalável de SOS em caso de agravamento/crise por aspiração.
- Monitorizar sinais vitais.
- Em caso de diminuição da frequência respiratória sem sinais de dificuldade respiratória, estimular o doente com voz ou toque de forma a aumentar *drive* respiratório.
- Em caso de obstrução da via aérea por aspiração de vómito ou sialorreia, deve-se:
 - Suspender infusão de cetamina.
 - Garantir que paciente se encontra numa posição que previna aspiração e permita a drenagem de fluídos e secreções (deitado de lado ou de barriga para baixo)
 - Utilizar aspirador de secreções se necessário.

- Caso não ocorra melhoria rápida dos sintomas, devem ser contactados serviços de emergência médica.

Em caso de dificuldade respiratória não devida a vômitos ou sialorreia e com risco de colapso da via aérea (especialmente pacientes obesos ou com história de apneia do sono) ou laringopesasmo

- Suspender infusão de cetamina.
- Colocar paciente de lado e realizar manobra de tração da mandíbula.
- Utilizar AMBU caso necessário.
- Articular com serviços de emergência médica.

Efeitos gastrointestinais

O tratamento com cetamina pode estar associado ao aparecimento de náuseas transitórias entre 15 a 40% dos casos, sendo este sintoma mais frequente com escetamina i.n. (37,5%) em comparação com cetamina e.v. (13,3%) (Ceban et al., 2021; Rodrigues et al., 2020; Kowalczyk et al., 2021). Outros sintomas gastrointestinais menos comum incluem vômitos e dispepsia (Short et al., 2018).

Em caso de náuseas ou vômitos antes da sessão com cetamina sugere-se a seguinte resposta:

- Considerar medicação com Ondasetron 8 mg PO ou 4mg/2mL, 4 a 8 mg EV, 30 minutos antes da sessão ou pastilhas de gengibre caso o paciente assim o prefira.
- Em caso de resposta inadequada, considerar medicar com domperidona no dia da sessão.

Em caso de náuseas ou vômitos durante da sessão com cetamina sugere-se o seguinte algoritmo:

- Garantir que paciente está sentado ou de lado, de forma a prevenir aspiração de conteúdos gástricos.
- Dado que a maior parte destes sintomas são autolimitados, disponibilizar recipiente e material para manter higiene e conforto do paciente e espaço.
- Facilitar o acesso a água.
- Ponderar Ondasetron 4mg/2mL - 4 mg EV ou Metoclopramida 10 mg/2mL - 10 mg EV.
- Em caso de seditação, utilizar aspirador de secreções.

Em caso de sintomas de hipoglicemia (particularmente em doentes com *diabetes mellitus*), tais como náuseas, boca seca, sensação de fome, sudação, sensação de cabeça leve, tremores, confusão mental marcada, cefaleia, disartria, convulsões ou afundamento do estado de consciência, sugere-se a seguinte resposta:

- Considerar que alguns dos sintomas acima descritos correspondem a respostas expectáveis a cetamina.
- Avaliar glicémia capilar e parâmetros vitais:
 - Se glicémia > 400 mg/dL, contactar equipa médica ou serviços de emergência médica.
 - Se glicémia < 70 mg/dL, oferecer sumo de fruta ou açúcar com posterior reavaliação.
- Caso hipoglicémia se mantenha (e doente estável, sem convulsões), oferecer novamente açúcar com posterior reavaliação.

- Caso doente instável ou convulsões, contactar equipa médica ou serviços de emergência médica.
- Se glicémia < 50 mg/dL, oferecer sumo de fruta ou açúcar e contactar equipa médica ou serviços de emergência médica.

Efeitos Urológicos

Pela associação conhecida entre o uso recreativo crónico de cetamina e o aparecimento de alterações do trato urinário, existe a preocupação que o uso clínico acarrete semelhantes consequências. A propósito disto, Di Vincenzo et al (2021) realizaram uma revisão da literatura focando-se nos efeitos urológicos da cetamina, concluindo que no que diz respeito ao seu uso terapêutico, a cetamina não mostrou estar associada a toxicidade urológica.

8.4 Equipamento e recursos técnicos

A cetamina apenas deve ser utilizada em ambiente hospitalar, num espaço devidamente preparado para o efeito. Devem ser garantidas condições que visem uma minimização de estímulos potencialmente ansiogénicos para os pacientes, os quais podem interferir com a qualidade dos cuidados prestados. Idealmente, a sala deve ter acesso directo a uma casa-de-banho.

O local de administração deverá garantir a privacidade e o conforto do paciente, que poderá instalar-se em cama ou cadeirão. Sugere-se a utilização de mantas e almofadas para assegurar conforto, venda/tapa-olhos para minimizar estímulos externos, e *headphones* para a música. Deve também existir uma cadeira ou cadeirão para o/os profissional(ais) que acompanha(m) a sessão.

No local de administração deve ainda estar salvaguardado aporte de oxigénio, sobretudo se forem tratados pacientes com DPOC ou apneia do sono.

De forma a poder desenvolver os procedimentos definidos neste manual da forma mais segura possível, será necessário garantir o seguinte material:

- Consumíveis:
 - a. Seringas, agulhas, compressas, luvas.
- Equipamento médico (que poderá em parte estar colocado numa ‘mala de emergência’ e que deverá ser calibrado regularmente):
 - Medidor de pressão arterial.
 - Oxímetro.
 - Estetoscópio.
 - Aparelho para medição de glicemia.
 - Reanimador manual AMBU.
 - Aspirador de secreções.
 - Desfibrilhador automático externo.
- Deve também estar disponível a seguinte medicação:
 - Odansetron 8 mg PO e EV (em alternativa, metoclopramida ou domperidona).
 - Amlodipina 5 mg PO ou Captopril 40 mg PO.
 - Clonidina 0,1 mg PO.

- Nitroglicerina 0,4 mg SL.
- Paracetamol 1000 mg PO ou Ibuprofeno 400 mg PO.
- Brometo de glicopirrolato 10 µg inalatório.
- Hidrocortisona 100 mg IM.
- Diazepam 10 mg PO e IM (ou lorazepam 2.5 mg).
- Midazolam EV e IM.
- Flumazenil EV.

9. Combinação de cetamina com suporte psicológico e/ou psicoterapia

9.1 Pertinência e considerações gerais

Como anteriormente referido, o uso de cetamina em saúde mental iniciou-se nos anos 1970 como adjuvante de psicoterapia (Khorramzadeh & Lofty, 1973; Kolp et al, 2014), antecedendo em cerca de 25 anos o seu uso estritamente farmacológico (Berman et al, 2000; Krystal et al, 2019). A aplicação de cetamina combinada com diferentes intervenções psicológicas foi, desde então, amplamente utilizada e documentada cientificamente, sob as designações de Terapia Psicadélica com cetamina (Krupitsky et al, 1997), Psicoterapia Aumentada por Cetamina (Kolp et al, 2006), Psicoterapia Assistida por Cetamina (Drozd et al, 2022) ou, mais genericamente, Terapia Assistida por Cetamina (Dames et al, 2022; Ribeiro, 2023).

Durante a sua aplicação, a cetamina induz modificações do estado de consciência com muitas semelhanças com aquelas induzidas por psicadélicos clássicos (p.e. psilocibina), pelo que é amplamente considerada um **psicadélico atípico** ou equiparável a um psicadélico clássico, pela comunidade científica internacional (Greenway et al, 2020; Breeksema et al, 2020; Walsh et al, 2022; Kelmendi et al, 2022), incluindo autores de instituições portuguesas (Margulho et al, 2023; Seybert et al, 2023; Colégio de Psiquiatria da Ordem dos Médicos⁴), bem como pelas Nações Unidas (*World Drug Report 2023 - Recent developments involving psychedelics*). A designação de fármaco “dissociativo” advém do seu proposto mecanismo anestésico, com progressão dose-dependente de analgesia consciente para anestesia com aparência de vigília (abertura dos olhos e preservação do impulso respiratório) (Domino & Warner, 2010). Em doses sub-anestésicas, a cetamina apresenta também efeitos subjetivos dissociativos, tais como sensação de desconexão do corpo e alterações da perceção do tempo (Mathai et al, 2020). Contudo, estes efeitos distinguem-se empiricamente dos efeitos psicadélicos. Primeiro, em análises abrangentes dos possíveis efeitos subjetivos da cetamina, os efeitos dissociativos constituem somente uma parte dos mesmos, evidenciando-se também imagens vívidas, experiências de dissolução do Eu e de união, e sentimentos oceânicos ou de paz (Studerus et al, 2010; Vollenweider & Kometer, 2010; Schalkwyk et al, 2018). Segundo, os efeitos psicadélicos mostram uma correlação mais forte com a eficácia terapêutica da cetamina (Dakwar et al, 2014, Dakwar et al, 2018, Sumner et al, 2021, Rothberg et al, 2021) do que os efeitos dissociativos (Grabski et al, 2020; Mathai et al, 2020; Acedevo-Diaz et al, 2020).

A validação científica das propriedades psicadélicas da cetamina tem justificado que a sua utilização para indicações de saúde mental seja inserida

⁴ Acedido através de <https://ordemdosmedicos.pt/resolucao-sobre-o-uso-de-psicadelicos-do-colegio-de-psiquiatria/>

no paradigma atual da Psicoterapia Assistida por Psicadélicos (Greenway et al, 2020; Reiff et al, 2020; Nutt & Carhart-Harris, 2020). Este caracteriza-se por um tratamento estruturado que combina a administração de um fármaco psicadélico com suporte psicológico, e que compreende tipicamente sessões de preparação, sessões de dosagem do fármaco com suporte psicológico e sessões de integração centradas no processamento da experiência psicadélica.

À semelhança dos psicadélicos clássicos, o racional, apoiado cientificamente, que suporta a combinação de cetamina com suporte psicológico e/ou psicoterapia assenta sobre os seguintes argumentos:

1. **Proteger da vulnerabilidade.** Durante a sua administração, a cetamina induz um estado de profunda vulnerabilidade psicológica, que inclui comprometimento da cognição e controlo motor, sinestésias com hipersensibilidade a estímulos externos, modificação de significados, desinibição e, em geral, experiências não antecipáveis (mesmo que explicadas durante a preparação) (Studerus et al, 2010; Vollenweider & Kometer, 2010; Kolp et al, 2014; Schalkwyk et al, 2018). Tal como anteriormente mencionado, estas alterações psicológicas podem manifestar-se mesmo em doses mais baixas (tipicamente utilizadas nos modelos de aplicação puramente farmacológicos), e não exclusivamente em doses mais altas do intervalo de doses utilizado em Psiquiatria (Studerus et al, 2010; Vollenweider & Kometer, 2010). Estes elementos justificam que, durante a administração de cetamina, o paciente tenha disponível um suporte psicológico, como fator protetor dessa vulnerabilidade ([Consultar 7. Considerações éticas](#)).

2. **Lidar com experiências desafiantes.** Entre os riscos psicológicos do uso de qualquer fármaco psicadélico, está a possibilidade de experiências desafiantes ou ansiogénicas. A ansiedade durante a aplicação de cetamina diminui a eficácia do tratamento (Aust et al, 2019). Apesar de que ultrapassar experiências desafiantes possa ser parte do mecanismo terapêutico com psicadélicos (Carbonaro et al, 2016; Roseman et al, 2019), tal requer suporte psicológico e integração dessas experiências (Gorman et al, 2021).

3. **Facilitar experiências terapêuticas.** Um dos elementos diferenciadores da Psicoterapia Assistida por Psicadélicos é o potencial para experiências breves com efeitos psicológicos terapêuticos prolongados. Evidência empírica mostra que certos tipos de experiência durante a aplicação de cetamina (p.e. experiências de entrega, união e entendimento) são preditoras de eficácia terapêutica (Dakwar et al, 2014, Dakwar et al, 2018, Sumner et al, 2021, Rothberg et al, 2021), enquanto outras (p.e. experiências dissociativas e sensação de flutuação) não são (Grabski et al, 2020; Mathai et al, 2020; Acedevó-Díaz et al, 2020). Análises qualitativas sobre os mecanismos de mudança, na experiência subjetiva de pacientes submetidos a terapia com cetamina, revelam que os pacientes valorizaram mudanças na metacognição (*decentering*), na conexão com os outros, na perceção de si mesmos e do mundo, e na reorganização de propósitos de vida (Krupitsky & Grinenko, 1997; Sumner et al, 2021; Mollaahmetoglu et al, 2022). O suporte psicológico e/ou psicoterapia que facilitem experiências terapêuticas e mecanismos de mudança podem, por conseguinte, aumentar a probabilidade de resposta ao tratamento.

4. **Aumentar e prolongar a eficácia da cetamina.** Está bem estabelecido por evidência meta-analítica que a combinação de farmacoterapia e psicoterapia aumenta a probabilidade de resposta clínica num amplo espectro de

perturbações depressivas e de ansiedade (Cuijpers et al, 2014) e que a aplicação de psicoterapia após uma resposta farmacológica inicial diminui a probabilidade de recaída depressiva (Guidi & Fava, 2021). Evidência clínica preliminar que compara o uso de cetamina com e sem psicoterapia suporta os mesmos resultados (Wilkinson et al, 2021; Grabski et al, 2022; Price et al, 2022).

5. Aumentar a eficácia da psicoterapia e da mudança psicológica. A cetamina induz múltiplos efeitos que podem potenciar sinergicamente uma intervenção psicológica (Muscat et al, 2021; Mathai et al, 2022). Entre estes, salientamos experiências de entendimento (*insight*) (Sumner et al, 2021), aumento da capacidade metacognitiva de distanciamento em relação aos pensamentos (*decentering*) (Sumner et al, 2021), e promoção da neuroplasticidade após a administração de cetamina, com um pico às 24-48h (Muscat et al, 2021).

A combinação de cetamina com intervenções psicológicas tem acumulado evidência de eficácia, documentada em 27 estudos, 9 dos quais RCT (Kew et al, 2023; Drozd et al, 2022; Mathai et al, 2022; Kolp et al, 2006; Hull et al, 2022). A intervenção psicológica tem sido administrada, seguindo, tanto modelos de suporte psicológico básico em Psicoterapia Assistida por Psicadélicos (Greenway et al, 2020; Brennan et al, 2022), como modelos psicoterapêuticos específicos, tais como cognitivo-comportamentais e de terceira geração, intervenções motivacionais para perturbações do uso de substâncias, e modelos existenciais e transpessoais. **O estado da evidência científica atual permite recomendar linhas orientadoras gerais que tornam segura e potencialmente eficaz a combinação de cetamina com intervenções psicológicas, mas não permite ainda recomendar a escolha de um modelo psicoterapêutico específico.** A recomendação de modelos específicos tem sido aliás difícil de clarificar cientificamente no campo das psicoterapias em geral, pela forte influência de variáveis do cliente e do terapeuta, variáveis estas que, segundo alguns modelos, poderão atuar enquanto fatores comuns de terapia, assim como por evidência, não totalmente estabelecida, de eficácia comparável entre diferentes modelos psicoterapêuticos (Cuijpers et al, 2019).

A aplicação da intervenção psicológica pode compreender distintos níveis de complexidade, desde uma intervenção de suporte psicológico básico que inclui sessões de preparação, suporte psicológico durante a dosagem e sessões de integração centradas no processamento da experiência psicadélica (Greenway et al, 2020; Reiff et al, 2020), até uma psicoterapia estruturada e integrada com a intervenção de suporte psicológico básico. **A importância de suporte psicológico foi inclusivamente reconhecida recentemente na Resolução sobre o uso de Psicadélicos do Colégio de Psiquiatria da Ordem dos Médicos, publicada em agosto de 2023.**

Entende-se por **suporte psicológico básico**, em Psicoterapia Assistida por Psicadélicos, o conjunto das intervenções realizadas por profissionais de saúde mental qualificados, ao longo das sessões de preparação, dosagem e integração, cujo objetivo é promover a segurança psicológica do paciente e o processamento de significado da experiência psicadélica de forma não-diretiva (Greenway et al, 2020; Brennan et al, 2022). É uma intervenção baseada em fatores comuns de psicoterapia, nomeadamente, a aliança terapêutica, a relação empática adequada e a promoção de ações terapêuticas alinhadas com os objetivos e intenções do tratamento (Wampold, 2015).

As presentes recomendações servem de orientação para: uma boa prática que atenda aos desafios éticos específicos deste tipo de terapia; a estruturação da intervenção de suporte psicológico básico; e os requisitos de formação, treino e competências para praticar esta intervenção.

Dado os desafios em termos de acessibilidade, custo do tratamento e durabilidade dos resultados, **prevê-se também a necessidade de um suporte e uma intervenção psicológica aplicados a contextos grupais**, havendo já esforços a serem desenvolvidos nesse sentido (Dames et al, 2022; Trope et al, 2019). Para além desta prática ser comum na saúde mental, as substâncias psicadélicas têm o potencial de aumentar comportamentos interpessoais como a empatia, a conexão e a abertura aos outros (Ponomarenko et al, 2023).

9.2 Estrutura do tratamento

A Terapia Assistida por Cetamina (TACt) (quer seja num modelo de suporte psicológico básico ou de Psicoterapia Assistida por Cetamina) apresenta tipicamente três componentes fundamentais: preparação, administração e integração. Estes componentes serão aqui descritos separadamente mas deve ser tido em conta que estas fases consistem em elementos interrelacionados que pertencem a uma cadeia contínua de eventos - ou seja, a um *processo*, e não a eventos isolados. Antes de integrar a TACt, todos os pacientes devem ter uma sessão pré-tratamento - sessão de avaliação - onde é feita uma avaliação clínica detalhada, onde é explicado em que consiste a TACt e na qual são confirmados os critérios de elegibilidade para o tratamento ([Consultar 5.2 Avaliação inicial e critérios de elegibilidade](#)).

9.2.1 Preparação

As sessões de preparação integram o processo de Terapia Assistida por Cetamina, e geralmente consistem em duas sessões com duração entre 60 a 90 minutos. O objetivo central da preparação é facilitar as subseqüentes experiências terapêuticas com a cetamina, cultivando a disposição mental do paciente e construindo uma relação de confiança e suporte com o profissional, que são fatores comuns em qualquer modalidade psicoterapêutica.

Estas sessões devem contemplar os seguintes objetivos:

- construção de uma relação terapêutica;
- exploração das dificuldades e dos recursos do paciente;
- esclarecimento sobre o modelo de Psicoterapia Assistida por Cetamina, incluindo a estrutura do tratamento e o número de sessões, os potenciais efeitos benéficos de alguns estados modificados de consciência, a influência do contexto e a importância da psicoterapia de integração;
- preparação do estado mental do paciente, com fornecimento de recomendações práticas;
- esclarecimento de dúvidas, expectativas e crenças do paciente em relação ao tratamento;
- estabelecimento de motivação ou objetivo do tratamento;
- assinatura do Consentimento Informado ([Consultar 7.1. Consentimento Informado](#)).

As sessões de preparação são importantes para estabelecer uma relação terapêutica de confiança e suporte entre técnicos e paciente, sendo momentos oportunos para explorar aspetos relacionados com a sua história biográfica (com particular atenção para a presença de eventos adversos significativos), relações interpessoais, mecanismos de defesa, hábitos comportamentais, objetivos de vida e perspectivas de futuro. Pelo menos uma das sessões de preparação deve ser realizada na sala onde irá decorrer a administração de cetamina de forma a que o paciente se familiarize com o espaço e os restantes componentes (música, venda/tapa-olhos, etc.).

Os aspetos relacionados com a segurança do procedimento devem ser também discutidos, de forma a tranquilizar o paciente sobre eventuais efeitos secundários. Deve ser explicado ao paciente que, embora os efeitos psicológicos possam ser intensos, eles são geralmente manejáveis e transitórios, sendo que os riscos fisiológicos do medicamento nas doses utilizadas são extremamente baixos. Para reforçar a aliança terapêutica, os técnicos e o paciente devem fazer um conjunto de acordos antes do início das sessões. Deve estar sempre presente na sala pelo menos um dos técnicos durante a sessão de administração do fármaco. O paciente deve também comprometer-se a seguir as indicações dos técnicos durante a sessão e não sair da sala antes do final da sessão. O paciente deverá ler e assinar o Consentimento Informado após todas as suas dúvidas terem sido esclarecidas. Os aspetos relacionados com o toque entre os técnicos e o paciente durante a sessão de administração de cetamina serão abordados (durante as sessões com psicadélicos é frequente que, em momentos de maior ansiedade da parte do paciente, os técnicos o tranquilizem dando a mão ou colocando a mão no ombro do paciente) e será obtida a autorização (ou a recusa) do paciente para o fazer ([Consultar 7. Considerações éticas](#)). Os técnicos comprometem-se a fazer uma avaliação cuidadosa do estado mental no final de cada sessão de administração do fármaco, de forma a garantir que o paciente se encontra em condições para abandonar o hospital (acompanhado por uma pessoa de referência).

Será pedido ao paciente que formule uma intenção para a experiência, que consiste na sua motivação ou objetivo do tratamento e que poderá ser usada como guia/fio-condutor durante as sessões com cetamina. Recomenda-se algum tempo na **clarificação das intenções**, de forma a torná-las mais específicas e alinhadas com princípios promotores de flexibilidade psicológica. Nestas sessões é transmitida a importância de cultivar uma atitude mental de **curiosidade, abertura e entrega** à experiência, de abrir mão da mente crítica e da necessidade de controlar. Podem ser exploradas algumas **técnicas de navegação** da experiência que ajudem a atravessar momentos de potencial ansiedade. Entre estas, incluem-se a entrega à música, técnicas de respiração, de ancoragem corporal, de visualização, e a solicitação do uso de toque (que deverá ter consentimento explícito, como já referido).

A pessoa de referência (familiar, amigo ou outro) que ficará encarregue de vir buscar o paciente após as sessões de administração de cetamina, deverá ser designada na primeira sessão de preparação. Se o paciente solicitar, os técnicos podem falar com a pessoa da referência durante a fase de preparação, esclarecendo eventuais dúvidas relativas ao curso do processo. Deverá ser fornecido ao paciente e à pessoa de referência o contacto de um dos membros da equipa. Em circunstâncias excecionais poderá ser dispensada a necessidade de que a pessoa de referência venha buscar o paciente ao hospital, desde que este se comprometa a não conduzir e a evitar transportes públicos de maiores dimensões, preferencialmente regressando ao domicílio de táxi ou similar.

Por último, deve ser pedido ao paciente que cumpra um jejum alimentar de pelo menos 4 horas antes de cada sessão de dosagem do medicamento e que não beba água na hora anterior às mesmas. O paciente deve ser informado de potenciais alterações à posologia habitual ([Consultar 5.2.1.3. Considerações sobre tratamentos concomitantes](#)) e da necessidade de se abster do uso de substâncias psicoativas na semana anterior à sessão de dosagem.

Caso os técnicos detetem novas informações que não tenham sido reveladas na avaliação e que possam pôr em causa a capacidade e elegibilidade do paciente para a administração de cetamina, os mesmos poderão suspender a sequência do tratamento até que as condições ideais estejam asseguradas.

9.2.2 Administração

Tem sido amplamente demonstrado que as condições onde fármacos com propriedades psicadélicas são administradas influenciam os efeitos psicológicos agudos que surgem após a administração das substâncias (Johnson, Richards & Griffiths, 2008; Johnson *et al*, 2019). Os conceitos de “*set*” (de *mindset* ou estado mental prévio à experiência, incluindo crenças, expectativas, intenção, medos e características de personalidade) e “*setting*” (espaço físico, ambiente e contexto, decoração da sala, música e condições de segurança) foram definidos na Universidade de Harvard (EUA) nos anos 1960 e formaram a base para um conjunto de práticas de conforto e segurança que foram sistematizadas em *guidelines* definidas pela Johns Hopkins University e publicadas em 2008 no contexto do ressurgimento da Psicoterapia Assistida por Psicadélicos em Psiquiatria (Johnson, Richards & Griffiths, 2008). Mais recentemente, estes conceitos têm sido interpretados à luz da teoria dos componentes comuns a qualquer terapia, que inclui a importância de um contexto de cura (*healing context*), relação terapêutica, esquema teórico/conceptual e rituais terapêuticos (Gukasyan & Nayak, 2021).

As sessões de administração de cetamina tipicamente decorrem numa sala com condições próprias de iluminação, conforto e segurança e na presença de um profissional de saúde qualificado ([Consultar 10. Requisitos e formação da equipa de profissionais](#)). Durante as sessões o paciente é convidado a deitar-se num sofá ou cama hospitalar, pode ser coberto com um lençol ou manta, com os olhos tapados por uma venda/tapa-olhos e ouvindo música apropriada (e previamente acordada com o paciente) através de *headphones* (Johnson, Richards and Griffiths, 2008). A música está entre os principais determinantes da experiência em Psicoterapia Assistida por Psicadélicos (Belser *et al*, 2017; Kaelen *et al*, 2018) e, frequentemente com cetamina, dão-se experiências estéticas de fusão com a música (Mollaahmetoglu *et al*, 2022).

A postura do técnico deve ser de presença atenta e suporte, mostrando compaixão, respeito e aceitação em relação ao que surgir, sendo o menos intrusiva possível e não sendo realizada nenhuma intervenção durante a sessão (abordagem não-diretiva), exceto em casos de ansiedade extrema ou alterações do comportamento. Como regra geral, o técnico irá interagir activa e verbalmente o menos possível com o paciente, exceto quando solicitado pelo mesmo ou quando este pareça em desconforto intenso, devendo nessas situações simplesmente transmitir segurança e suporte. O médico será também responsável por manejar eventuais efeitos indesejados que possam surgir, para os quais as intervenções estão devidamente protocoladas, assim como por realizar procedimentos de segurança, como a medição dos sinais vitais à chegada, 30 minutos após a administração de cetamina e no final da sessão.

O fármaco é administrado por via endovenosa ou intramuscular, métodos de elevada biodisponibilidade, permitindo precisão da dose, em doses sub- anestésicas variáveis de sessão para sessão de acordo com a resposta. **Estima-se que, em média, cada sessão tenha a duração total de duas horas e meia, sendo que as alterações mais significativas do estado mental apresentam a duração de uma hora.** Na segunda metade de cada sessão, após o pico da experiência e até ao retorno ao estado habitual de consciência, será pedido ao paciente que tente descrever alguns aspetos do que vivenciou, podendo fazê-lo através de diálogo, escrita, desenho ou outra forma de expressão. Neste momento da sessão os técnicos devem tentar obter a narrativa do paciente e não fazer interpretações ou induções.

No final de cada sessão o fármaco excedente deve ser descartado respeitando as orientações de descarte de estupefacientes e fármacos controlados. O paciente deve ficar em observação até a equipa considerar que já se encontra em condições de abandonar o hospital (incluindo medição de sinais vitais, exame do estado mental, marcha e equilíbrio), sendo recomendável que saia acompanhado pela pessoa de referência previamente definida ([Consultar 8.2.3 Avaliação e planeamento para Alta](#)).

9.2.3 Integração

Em Psicoterapia Assistida por Psicadélicos (e em TACT) a integração visa a compreensão e incorporação das experiências vividas durante as sessões de administração, de forma a que estas sejam potenciadas pelo processo terapêutico e adaptadas ao projeto de vida do paciente. As experiências psicadélicas são tipicamente complexas, tanto no seu conteúdo como na forma como são vividas, incluindo frequentemente aspetos cognitivos (relacionados com o conteúdo narrativo da experiência) associados a amplificação de aspetos emocionais. Para além disso, é frequente que a experiência subjetiva inclua manifestações somáticas, que podem ir desde efeitos secundários do medicamento até alterações da perceção do corpo ou expressões somáticas do conteúdo psíquico. É desejável que as sessões acabem por ter tradução em mudanças comportamentais que devem ser implementadas no momento certo e podem levar a alterações na forma como a pessoa interage nos seus círculos sociais. Por último, é possível que a experiência tenha implicações existenciais, ontológicas ou espirituais marcadas e o técnico deve estar preparado para ajudar o paciente a posicionar-se, entender e processar todas estas dimensões.

Serão aqui descritos alguns aspetos gerais das sessões de integração, sendo que vários modelos psicoterapêuticos têm sido investigados e aplicados em combinação com cetamina (revistos sistematicamente por Kew et al, 2023; [Consultar 9.1 Pertinência e considerações gerais](#)). Os princípios sobre integração aqui descritos compõe a base das sessões de integração no modelo de cetamina com suporte psicológico e fazem também parte das sessões de psicoterapia de integração do modelo de Psicoterapia Assistida por Cetamina, sendo que neste último as sessões são complementadas por intervenções (manualizadas ou não-manualizadas) específicas de determinadas correntes psicoterapêuticas (ex: psicoterapia psicodinâmica breve, terapia de aceitação e compromisso [ACT] ou outras).

As sessões de integração têm normalmente a duração de uma hora e são realizadas no dia seguinte (ou até 48 horas após) às sessões de administração do medicamento. Uma das características mais importantes da TACT é precisamente esta abordagem integrada – simultaneamente farmacológica e psicoterapêutica – que requer um papel mais ativo do paciente do que nas intervenções exclusivamente

farmacológicas. Na TACt, tal como nas outras terapias assistidas por psicadélicos atualmente em investigação, é solicitado ao paciente que este tenha um papel ativo na compreensão e mudança dos seus padrões de pensamento e comportamento. A experiência subjetiva durante a administração do fármaco e a relação terapêutica com os técnicos são utilizadas para facilitar modificações positivas. O medicamento pode ter um efeito profundo na facilitação dessas modificações, mas esse efeito pode não ser suficiente por si só, e se o for, essas modificações podem não persistir sem um envolvimento ativo da parte do paciente. O papel dos técnicos é facilitar a utilização do estado alterado de consciência e da relação terapêutica na obtenção de modificações significativas no modo de vida do paciente (e não apenas na redução dos sintomas).

Tal como em todos os estudos de Psicoterapia Assistida por Psicadélicos (incluindo nos que utilizaram cetamina), **a intervenção psicológica utiliza princípios de várias correntes** ([Consultar 9.1 Pertinência e considerações gerais](#)), **adaptados à natureza idiossincrática da experiência psicadélica de cada paciente**. Os objetivos gerais das sessões psicoterapêuticas são estimular a flexibilidade psicológica (desenvolver uma perspetiva mais flexível sobre si próprio, menos fundida com uma narrativa pessoal patológica), melhorar a capacidade de mentalização, trabalhar a capacidade de *insight*, favorecer a curiosidade, estimular a compreensão pelo próprio e pelos outros e desenvolver estratégias para lidar com o sofrimento e frustração de forma saudável (Fischman, 2019; Sloshower *et al*, 2020; Watts & Luoma, 2020). Pretende-se que estas mudanças tenham impacto no bem-estar, melhoria das relações interpessoais, aumento da criatividade, estimulação da capacidade de resolução de problemas emocionais, alívio da angústia existencial e descoberta de novos sentidos para a existência.

Estes objetivos serão ajustados à natureza dos problemas específicos de cada paciente (Brennan *et al*, 2022). Em alguns indivíduos serão particularmente relevantes aspetos relacionados com a resolução de crenças disfuncionais, padrões psicopatológicos ou de conflitos intrapsíquicos. É frequente que surjam experiências emocionais corretivas durante a sessão de dosagem, sendo fundamental o seu reconhecimento nas sessões de integração. Já noutras pessoas poderá ser importante estimular modificações comportamentais ou de estilo de vida ou compreender experiências difíceis que possam ter surgido. Pode ainda ser necessário processar memórias traumáticas ou trabalhar dificuldades interpessoais. No caso de uma experiência com características mais existenciais ou transcendentais, pode ser necessário discutir estratégias para aplicar um novo tipo de conhecimento ou lidar com modificações na hierarquia de valores e no sistema de crenças. Independentemente do tipo de experiência subjetiva, é importante reforçar que grande parte dos elementos surgidos durante a sessão são predominantemente simbólicos, podendo ser interpretados a vários níveis. Em todos os casos será necessário fortalecer a relação terapêutica e desenvolver estratégias para manutenção dos efeitos benéficos no tempo. Podem também ser sugeridas algumas atividades que tipicamente ajudam no processo de integração fora das sessões, nomeadamente: descanso; práticas contemplativas (ex: *mindfulness*; yoga); contacto com a natureza; ouvir música (especialmente a que foi ouvida durante as sessões de dosagem); escrita do relato da experiência ou de um diário; dança ou movimento expressivo; expressão artística (ex: desenho; pintura; poesia; música ou outros) e registo de sonhos (Grof, 1980; Aixalà, 2022).

Para atingir os objetivos propostos, o técnico deve fazer questões abertas sobre a vivência que ocorreu durante a sessão de administração de cetamina, com o

objetivo de obter reflexões introspectivas, interpessoais ou espirituais que ocorreram durante a mesma e que o paciente pode ter tendência para esquecer ou dificuldade em verbalizar (Sloshower *et al*, 2020; Watts and Luoma, 2020). Desenvolver essas reflexões pode fornecer pistas importantes para modificações relacionais, cognitivas e comportamentais que podem estar relacionadas com o quadro depressivo. A atitude do terapeuta durante esta fase do tratamento deve ser de validação da pessoa e do seu relato da experiência, tentar colocar hipóteses que possam responder a questões que a pessoa tenha e encorajá-la a continuar a processar as emoções que possam ir surgindo (Aixalà, 2022). Devem ser trabalhados os *insights* e o significado das memórias ou imagens que surgiram durante a sessão e algumas interpretações podem ser oferecidas (o menos possível), encorajando a autonomia no processo de integração e compreensão da experiência. Deve assim ser privilegiada uma intervenção de suporte da expressão narrativa e compreensiva de cada paciente ao invés de uma intervenção maioritariamente interpretativa, sobretudo nas primeiras sessões. Ao longo da progressão do tratamento os técnicos devem pesquisar mudanças não apenas no humor mas também conteúdos associados e relacionados com o funcionamento psicopatológico subjacente e com os objetivos/intenções trazidos(as) ao longo do processo. No final do tratamento é tipicamente realizada uma sessão de encerramento do processo.

9.2.4 Follow-up e continuação de cuidados

A SPACE reconhece que os pacientes tratados com cetamina requerem cuidados de saúde mental especializados antes, durante e depois do tratamento.

A maioria dos estudos com cetamina (independentemente do modelo de tratamento utilizado) - e à semelhança da maioria dos ensaios clínicos relativos a outros tratamentos na área de Saúde Mental -, apresentam períodos de *follow-up* clínico relativamente curtos, sendo raros aqueles que apresentam *follow-up* após um mês da intervenção terapêutica ser concluída (Nikolin et al, 2023). Nesse sentido, e por prudência e precaução, **a SPACE defende como boa prática a realização de consultas de seguimento no período após o tratamento.** O seguimento serve também para oferecer vigilância ativa e reduzir o eventual impacto ou duração de eventuais recorrências de sintomas, também descritas na literatura. **Um esquema de *follow-up* ao final de um mês, três meses e de um ano pode ser implementado, embora cada instituição deva ter autonomia para definir a periodicidade de seguimento de acordo com os seus recursos, mas também devidamente ajustada à necessidade dos pacientes.**

No final de cada tratamento, é ainda recomendado que seja feita uma articulação com o psiquiatra assistente do paciente, caso o mesmo assim o consinta, estendendo-se a mesma recomendação em situações em que o paciente esteja a cumprir um seguimento por parte de um psicólogo e/ou psicoterapeuta previamente ao início do tratamento com cetamina.

9.2.5 Colheita de dados quantitativos e qualitativos

Se os hospitais ou clínicas que aplicam tratamentos com cetamina tiverem interesse em monitorizar os resultados de forma mais estruturada e/ou em realizar investigação clínica, pode ser útil recolher dados psicométricos ou fenomenológicos de forma a caracterizar a eficácia do tratamento ou a encontrar associações entre determinadas características da experiência psicológica e a resposta ao tratamento.

Para a avaliação inicial/triagem, recomendamos a criação e aplicação de um questionário clínico estandardizado, que inclua dados sociodemográficos, sintomas, factores precipitantes, tratamentos tentados e em curso, antecedentes médicos, utilização de substâncias psicoativas, história familiar, história pessoal, exame do estado mental, caracterização da personalidade, objetivos do tratamento e outros dados que possam ser considerados relevantes. Sugerimos ainda que sejam aplicados instrumentos psicométricos de avaliação da gravidade/severidade dos sintomas (p.e. *Patient Health Questionnaire-9* ou *Beck Depression Inventory*; *Hospital Anxiety and Depression Scale*) na avaliação inicial ou nas sessões de preparação. Se existir intuito de publicação em revista científica, pode ser útil incluir instrumentos de rastreio como o MINI Neuropsychiatric Inventory ou de confirmação de diagnóstico como a Structured Clinical Interview for the DSM-5 - Depression.

Na fase ativa de tratamento (sessões de cetamina com sessões de psicoterapia/integração no dia seguinte), recomendamos que sejam utilizados instrumentos que permitam caracterizar a experiência psicadélica, como por exemplo o Ego Dissolution Inventory, o Emotional Breakthrough Inventory, o Altered States of Consciousness Scale ou o Mystical Experiences Questionnaire. O registo das sessões de cetamina e das sessões de psicoterapia pode ainda ser feito de forma semiestruturada, de forma a possibilitar análises qualitativas dos dados.

No final do tratamento devem ser novamente aplicados os questionários de avaliação de gravidade/severidade de sintomas utilizados na triagem. Pode ainda ser útil aplicar a meio e/ou no fim do tratamento questionários que avaliem mudanças na capacidade de *insight* (ex: *Psychological Insight Questionnaire*) ou outras características psicológicas ou comportamentais que podem ser alteradas durante a terapia com psicadélicos.

10. Requisitos e formação da equipa de profissionais

Os requisitos de formação da equipa de profissionais que aplica tratamentos com cetamina são um tópico complexo, que tem sido discutido nos vários países em que estas intervenções têm sido aplicadas, e ainda sem uma resposta consensual e definitiva. No entanto, torna-se possível realizar algumas considerações no sentido de favorecer práticas com a maior segurança e eficácia possíveis. Uma formação abrangente inclui uma educação substancial nos seguintes domínios: médico, psicológico e psicadélico. **A atualização regular assente na literatura científica atual e a participação em ações de formação contínua é essencial numa área que se encontra em constante desenvolvimento.**

Em todos os modelos de utilização de cetamina para problemas de saúde mental, o diagnóstico e decisão sobre a prescrição do medicamento deverá ser feita por um médico psiquiatra. Tratando-se de um uso *off-label*, é fundamental que o médico exerça a especialidade (Psiquiatria) com maior conhecimento sobre as perturbações a tratar (p.e. Depressão Resistente ao Tratamento). A formação em Psiquiatria é indiscutivelmente a melhor qualificação médica para trabalhar com esta população de pacientes, onde conceitos como o modelo biopsicossocial são introduzidos aos profissionais para os ajudar a desenvolver uma visão abrangente e diferenciada das dificuldades de cada determinado indivíduo. Caso o médico psiquiatra não detenha tal qualificação, é também fundamental que haja um profissional de saúde mental com formação em psicoterapia envolvido no processo de tratamento. Atendendo aos efeitos elicitados por estes fármacos, descritos neste manual, uma formação específica certificada em modelos de tratamento utilizando

psicadélicos/cetamina é outro requisito fortemente encorajado de forma a garantir uma prática segura e eficaz. Estes requisitos devem inclusivamente aplicar-se aquando da prescrição do modelo farmacológico da cetamina, uma vez que os efeitos psicadélicos da cetamina podem surgir nas doses mínimas utilizadas.

As responsabilidades do médico psiquiatra incluem:

- realizar a entrevista e a avaliação clínica de admissão/triagem;
- informar o paciente sobre os potenciais benefícios e riscos do tratamento, bem como da sua natureza experimental e uso *off-label*;
- obter o Consentimento Informado do paciente, após esclarecer todas as suas dúvidas;
- avaliar o estado físico e mental do paciente antes do tratamento;
- garantir a segurança física e médica do paciente durante o tratamento;
- avaliar e tratar eventuais reações adversas (incluindo eventuais emergências psiquiátricas) que possam ocorrer durante o tratamento.

As responsabilidades do profissional de saúde mental com formação em psicoterapia incluem:

- fornecer preparação psicológica antes da administração de cetamina;
- fornecer apoio psicológico durante a administração de cetamina;
- fornecer apoio psicológico após a administração de cetamina (também conhecido como "integração");
- gerir emergências psicológicas durante o tratamento com cetamina.

A capacidade demonstrada pela cetamina para produzir efeitos antidepressivos, psicadélicos e aumento da neuroplasticidade interage de forma sinérgica com os processos envolvidos na intervenção psicológica/psicoterapêutica, favorecendo a ocorrência de um processo de mudança rápido e intenso, aumentando o envolvimento no tratamento, construindo uma aliança terapêutica sólida e diminuindo as defesas, podendo assim proporcionar insights valiosos que surgem no contexto ideal para contribuir para uma redução profunda e duradoura da sintomatologia. O envolvimento em psicoterapia após a administração de cetamina pode prolongar os efeitos frequentemente transitórios da cetamina e permitir a integração de conhecimentos psicológicos no funcionamento quotidiano. Assim, embora atualmente não exista apenas uma abordagem padrão para a aplicação da cetamina em saúde mental, é importante preparar e apoiar o doente durante a administração de cetamina e oferecer sessões de psicoterapia de acompanhamento para ajudar na manutenção dos efeitos positivos e retardar ou eliminar a recaída.

À medida que a investigação sobre o tratamento com cetamina continua a evoluir, o enfoque no aumento da duração dos efeitos positivos pode conduzir a intervenções eficazes e a programas de manutenção, melhorando as intervenções com cetamina de modo a que estas se tornem um tratamento com efeitos duradouro para perturbações complexas, resistentes e crónicas em pessoas que vivem com sofrimento mental. (Drozd et al, 2022).

Por fim, salienta-se a importância da existência de um período inicial de prática supervisionada por parte dos profissionais de saúde que procurem providenciar tratamentos utilizando cetamina, embora isso possa ser difícil de garantir nestas fases iniciais de implementação destes tratamentos (como acontece com quaisquer outros). A criação de uma estrutura de apoio como supervisão/intervisão considera-se relevante no sentido do profissional poder discutir e partilhar qualquer dificuldade na

tomada de decisão, qualquer dilema ético ou qualquer processo transferencial/contratransferencial que possa surgir ao longo do processo terapêutico. Para colmatar essa necessidade, a SPACE criou recentemente uma plataforma de intervisão com sessões de periodicidade mensal, na qual procura agregar os profissionais de saúde mental portugueses que estejam envolvidos na disponibilização dos tratamentos com cetamina. Este espaço pretende oferecer um ambiente de apoio e confidencialidade que favoreça a exposição de casos, partilha de conhecimento e experiência clínica entre os participantes. Pretende-se que esta possa constituir uma oportunidade para uma reflexão entre pares, sobre como conduzir o processo terapêutico numa área de intervenção emergente, procurando - à semelhança do objetivo deste manual - uma padronização de modelos de intervenção.

11. Referências bibliográficas

- Aan Het Rot, Marije, et al. "Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression." *Biological psychiatry* 67.2 (2010): 139-145.
- Acevedo-Diaz, Elia E., et al "Can 'floating' predict treatment response to ketamine? Data from three randomized trials of individuals with treatment-resistant depression." *Journal of psychiatric research* 130 (2020): 280-285.
- Aixalà, Marc. "Psychedelic integration: Psychotherapy for non-ordinary states of consciousness" (2022) Synergetic Press.
- Albott CS, Shiroma PR, Cullen KR, Johns B, Thuras P, Wels J, et al The Antidepressant Effect of Repeat Dose Intravenous Ketamine Is Delayed by Concurrent Benzodiazepine Use. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2017 Mar 29;78(3):e308–9.
- Aleksandrova, Lily R., and Anthony G. Phillips. "Neuroplasticity as a convergent mechanism of ketamine and classical psychedelics." *Trends in pharmacological sciences* 42.11 (2021): 929-942.
- Almeida, José, et al "Estudo epidemiológico nacional de saúde mental: 1º relatório." *Lisboa: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa* (2013).
- 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
- Ana Paula Jesus-Nunes, Leal G, Correia-Melo FS, Vieira F, Mello RP, Ana Teresa Caliman-Fontes, et al Clinical predictors of depressive symptom remission and response after racemic ketamine and esketamine infusion in treatment-resistant depression. 2022 Feb 18;37(4).
- Anand, Amit, et al "Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression." *New England Journal of Medicine* 388.25 (2023): 2315-2325.
- Anand A, Charney DS, Oren DA, et al Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:270–276 [PubMed: 10711913]
- Aust, Sabine, et al. "Anxiety during ketamine infusions is associated with negative treatment responses in major depressive disorder." *European Neuropsychopharmacology* 29.4 (2019): 529-538.
- Autry, Anita E., et al "NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses." *Nature* 475.7354 (2011): 91-95.
- Azhari N, Hu H, O'Malley KY, Blocker ME, Levin FR, Dakwar E. Ketamine-facilitated behavioral treatment for cannabis use disorder: A proof of concept study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2021 Jan 2;47(1):92-97. doi: 10.1080/00952990.2020.1808982. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33175580.
- Ballard ED, Zarate CA. The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nature Communications* [Internet]. 2020 Dec;11(1).
- Bandeira ID, Lins-Silva DH, Cavenaghi VB, et al Ketamine in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2022;30(2):135-145. doi:10.1097/HRP.0000000000000330.
- Bahji, Anees, Carlos A. Zarate Jr, and Gustavo H. Vazquez. "Ketamine for bipolar depression: a systematic review." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 24.7 (2021): 535-541.
- Bellolio MF, Gilani WI, Barrionuevo P, Murad MH, Erwin PJ, Anderson JR, et al. Incidence of Adverse Events in Adults Undergoing Procedural Sedation in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Carpenter C, editor. Academic Emergency Medicine*. 2016 Jan 22;23(2):119–34.
- Belser AB, Agin-Liebes G, Swift TC, Terrana S, Devenot N, Friedman HL, Guss J, Bossis A, Ross S. Patient experiences of psilocybin-assisted psychotherapy: an interpretative phenomenological analysis. *Journal of Humanistic Psychology*. 2017 Jul;57(4):354-88.
- Berman, Joshua, and Adrian Jacques Ambrose. "Prioritizing patient preferences: a practical guide for tailoring treatment choices in interventional psychiatry." *The Journal of Clinical Psychiatry* 83.3 (2022): 40794.
- Berman, Robert M., et al. "Antidepressant effects of ketamine in depressed patients." *Biological psychiatry* 47.4 (2000): 351-354.
- Bonhomme, Vincent, et al "Resting-state network-specific breakdown of functional connectivity during ketamine alteration of consciousness in volunteers." *Anesthesiology* 125.5 (2016): 873-888.
- Breeksema, Joost J., et al "Psychedelic treatments for psychiatric disorders: A systematic review and thematic synthesis of patient experiences in qualitative studies." *CNS drugs* 34 (2020): 925-946.
- Brendle, Madeline, Reid Robison, and Daniel C. Malone. "Cost-effectiveness of esketamine nasal spray compared to intravenous ketamine for patients with treatment-resistant depression in the

- US utilizing clinical trial efficacy and real-world effectiveness estimates." *Journal of Affective Disorders* 319 (2022): 388-396.
- Brennan, William, and Alexander B. Belser. "Models of psychedelic-assisted psychotherapy: A contemporary assessment and an introduction to EMBARK, a transdiagnostic, trans-drug model." *Frontiers in Psychology* (2022): 1879.
- Calder A, Hasler G. Extrapharmacological Safety Topics in Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2023 Sep 11];80(8):761–2. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2805364>
- Carbonaro, Theresa M., et al. "Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences." *Journal of psychopharmacology* 30.12 (2016): 1268-1278.
- Carhart-Harris, Robin L., and Karl J. Friston. "REBUS and the anarchic brain: toward a unified model of the brain action of psychedelics." *Pharmacological reviews* 71.3 (2019): 316-344.
- Casanova-Perez R, Apodaca C, Bascom E, Mohanraj D, Lane C, Vidyarthi D, et al. Broken down by bias: Healthcare biases experienced by BIPOC and LGBTQ+ patients. *AMIA Annual Symposium proceedings AMIA Symposium* [Internet]. 2022;2021:275–84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8861755/>
- Ceban F, Rosenblat JD, Kratiuk K, Lee Y, Rodrigues NB, Gill H, et al. Prevention and Management of Common Adverse Effects of Ketamine and Esketamine in Patients with Mood Disorders. *CNS Drugs*. 2021 Aug 7;35(9):925–34.
- Celesia GG, Chen RC, Bamforth BJ. Effects of ketamine in epilepsy. *Neurology* [Internet]. 1975 Feb 1 [cited 2023 Sep 14];25(2):169–9. Available from: <https://n.neurology.org/content/25/2/169.short>
- Chilukuri H, Reddy N, Pathapati R, Manu A, Jollu S, Shaik A. Acute antidepressant effects of intramuscular versus intravenous ketamine. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2014;36(1):71.
- Cohen, S. P., Bhatia, A., Buvanendran, A., Schwenk, E. S., Wasan, A. D., Hurley, R. W., Viscusi, E. R., Narouze, S., Davis, F. N., Ritchie, E. C., Lubenow, T. R., & Hooten, W. M. (2018). Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional anesthesia and pain medicine*, 43(5), 521–546. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000808>
- Conley AA, Norwood AEQ, Hatvany TC, Griffith JD, Barber KE. Efficacy of ketamine for major depressive episodes at 2, 4, and 6-weeks post-treatment: A meta-analysis. *Psychopharmacology*. 2021 Mar 31;238(7):1737–52.
- Cuijpers, Pim, Mirjam Reijnders, and Marcus JH Huibers. "The role of common factors in psychotherapy outcomes." *Annual review of clinical psychology* 15 (2019): 207-231.
- Cuijpers, Pim, et al "Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis." *Focus* 12.3 (2014): 347-358.
- Dakwar, E., et al. "Therapeutic infusions of ketamine: do the psychoactive effects matter?." *Drug and alcohol dependence* 136 (2014): 153-157.
- Dakwar E, Hart CL, Levin FR, Nunes EV, Foltin RW. Cocaine self-administration disrupted by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine: a randomized, crossover trial. *Mol Psychiatry* (2017) 22:76–81. 10.1038/mp.2016.39
- Dakwar E, Levin F, Hart CL, Basaraba C, Choi J, Pavlicova M, Nunes EV. A Single Ketamine Infusion Combined With Motivational Enhancement Therapy for Alcohol Use Disorder: A Randomized Midazolam-Controlled Pilot Trial. *Am J Psychiatry*. 2020 Feb 1;177(2):125-133. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19070684. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31786934.
- Dames, Shannon, Pamela Kryskow, and Crosbie Watler. "A cohort-based case report: the impact of ketamine-assisted therapy embedded in a community of practice framework for healthcare providers with PTSD and depression." *Frontiers in Psychiatry* 12 (2022): 803279.
- Domino, Edward F., and David S. Warner. "Taming the ketamine tiger." *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 113.3 (2010): 678-684.
- 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. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):139.
- Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*. 2019 Jun 5;76(9).
- Davis, Alan K., Pratheek Mangini, and Yitong Xin. "Ketamine-assisted psychotherapy for trauma-exposed patients in an outpatient setting: a clinical chart review study." *Journal of Psychedelic Studies* 5.2 (2021): 94-102.

- Davoudian PA, Wilkinson ST. Clinical overview of NMDA-R antagonists and clinical practice. *Advances in Pharmacology* (San Diego, Calif) [Internet]. 2020;89:103–29.
- Di Vincenzo JD, Siegel A, Lipsitz O, Ho R, Teopiz KM, Ng J, et al. The effectiveness, safety and tolerability of ketamine for depression in adolescents and older adults: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research* [Internet]. 2021 May 1;137:232–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33706168>
- Doblin R, Dolen G, Peter Schuyler Hendricks, Berra Yazar-Klosinski, Jerome L, Wang J, et al. MDMA-Assisted Therapy for Treatment of PTSD and Beyond. *Frontiers Media SA*; 2023.
- Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, Turnipseed A, Andries J, Ascani G, et al Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2019 Mar 15;51(2):189–98.
- Drozd, Sandra J., et al "Ketamine assisted psychotherapy: a systematic narrative review of the literature." *Journal of Pain Research* (2022): 1691-1706.
- Duman, Ronald S., et al "Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine." *Neuropharmacology* 62.1 (2012): 35-41.
- Ekstrand J, Fattah C, Persson M, Cheng T, Nordanskog P, Åkeson J, et al Racemic Ketamine as an Alternative to Electroconvulsive Therapy for Unipolar Depression: A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Trial (KetECT). *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2021 Dec 4;25(5):339–49
- Erstad, Brian L., and Jeffrey F. Barletta. "Drug dosing in the critically ill obese patient—a focus on sedation, analgesia, and delirium." *Critical Care* 24.1 (2020): 315.
- Evans, Jennifer W., et al "Default mode connectivity in major depressive disorder measured up to 10 days after ketamine administration." *Biological psychiatry* 84.8 (2018): 582-590.
- Feifel D, Dadiomov D, C. Lee K. Safety of Repeated Administration of Parenteral Ketamine for Depression. *Pharmaceuticals*. 2020 Jul 13;13(7):151.
- Ferguson AA, Khan AI, Abuzainah B, Chaudhuri D, Khan KI, Al Shouli R, Allakky A, Hamdan JA. Clinical Effectiveness of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Antagonists in Adult Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) Treatment: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Apr 19;15(4):e37833. doi: 10.7759/cureus.37833. PMID: 37213965; PMCID: PMC10198239.
- Fischman LG. Seeing without self: discovering new meaning with psychedelic-assisted psychotherapy. *Neuropsychoanalysis*. 2019 Jul 3;21(2):53-78.
- FitzGerald C, Hurst S. Implicit bias in healthcare professionals: a systematic review. *BMC medical ethics*. 2017 Mar 1;18(1).
- Ford N, Ludbrook GL, Galletly C. Benzodiazepines may reduce the effectiveness of ketamine in the treatment of depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015 Jun 9;49(12):1227–7.
- Frye MA, Blier P, Tye SJ. Concomitant Benzodiazepine Use Attenuates Ketamine Response. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015 Jun;35(3):334–6.
- 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. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2020 May 12;81(3).
- Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR* D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric services*. 2009;60(11):1439-45.
- Gaynes BN. Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;70(suppl 6):8452.
- Gilbert, Jessica R., and Carlos A. Zarate Jr. "Electrophysiological biomarkers of antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression: Gamma power and long-term potentiation." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 189 (2020): 172856.
- Gilman SE, Cochran SD, Mays VM, Hughes M, Ostrow D, Kessler RC. Risk of psychiatric disorders among individuals reporting same-sex sexual partners in the National Comorbidity Survey. *American Journal of Public Health* [Internet]. 2001 Jun 1;91(6):933–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1446471/>
- Goldberg, Joseph F. "Electroconvulsive therapy: still the gold standard for highly treatment-resistant mood disorders." *CNS spectrums* 27.5 (2022): 525-526.
- Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016 Apr-Jun;32(2):160-7. doi: 10.4103/0970-9185.182085. PMID: 27275042; PMCID: PMC4874067.

- Gorman, Ingmar, et al. "Psychedelic harm reduction and integration: A transtheoretical model for clinical practice." *Frontiers in psychology* (2021): 710.
- Grabski M, Borissova A, Marsh B, Morgan CJA, Curran HV. Ketamine as a mental health treatment: Are acute psychoactive effects associated with outcomes? A systematic review. *Behavioural Brain Research*. 2020 Aug;392:112629.
- Grabski M, McAndrew A, Lawn W, Marsh B, Raymen L, Stevens T, Hardy L, Warren F, Bloomfield M, Borissova A, Maschauer E, Broomby R, Price R, Coathup R, Gilhooly D, Palmer E, Gordon-Williams R, Hill R, Harris J, Mollaahmetoglu OM, Curran HV, Brandner B, Lingford-Hughes A, Morgan CJA. Adjunctive Ketamine With Relapse Prevention-Based Psychological Therapy in the Treatment of Alcohol Use Disorder. *Am J Psychiatry*. 2022 Feb;179(2):152-162. doi: 10.1176/appi.ajp.2021.21030277. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35012326.
- Grabski, M., Borissova, A., Marsh, B., Morgan, C. J., & Curran, H. V. (2020). Ketamine as a mental health treatment: are acute psychoactive effects associated with outcomes? A systematic review. *Behavioural brain research*, 392, 112629.
- Guidi, Jenny, and Giovanni A. Fava. "Sequential combination of pharmacotherapy and psychotherapy in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis." *JAMA psychiatry* 78.3 (2021): 261-269.
- Gukasyan N, Nayak SM. Psychedelics, placebo effects, and set and setting: Insights from common factors theory of psychotherapy. *Transcultural psychiatry*. 2022 Oct;59(5):652-64.
- Greenway, Kyle T., et al "Integrating psychotherapy and psychopharmacology: psychedelic-assisted psychotherapy and other combined treatments." *Expert Review of Clinical Pharmacology* 13.6 (2020): 655-670.
- Grof, Stanislav. "LSD Psychotherapy: the healing potential of psychedelic medicine", 1980. Multidisciplinary Association of Psychedelic Studies, San Jose, California.
- Hanon, N. (2022). Outpatient Use of Ketamine for Mental Health Conditions Practice Standards Recommendations Ketamine Assisted Therapy Association of Canada.
- Haq, Aazaz U., et al. "Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors." *The Journal of clinical psychiatry* 76.10 (2015): 18164.
- Herrman, Helen, et al "Reducing the global burden of depression: a Lancet–World Psychiatric Association Commission." *The Lancet* 393.10189 (2019): e42-e43.
- Hull, Thomas D., et al. "At-home, sublingual ketamine telehealth is a safe and effective treatment for moderate to severe anxiety and depression: findings from a large, prospective, open-label effectiveness trial." *Journal of Affective Disorders* 314 (2022): 59-67.
- Jawad, Muhammad Youshay, et al. "The Role of Ketamine in the Treatment of Bipolar Depression: A Scoping Review." *Brain Sciences* 13.6 (2023): 909.
- Jelen, Luke A., Allan H. Young, and James M. Stone. "Ketamine: a tale of two enantiomers." *Journal of Psychopharmacology* 35.2 (2021): 109-123.
- Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of psychopharmacology*. 2008 Aug;22(6):603-20.
- Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS, Griffiths RR. Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacology & therapeutics*. 2019 May 1;197:83-102.
- Jones, Jennifer L., et al. "Efficacy of ketamine in the treatment of substance use disorders: a systematic review." *Frontiers in psychiatry* 9 (2018): 277.
- José Luís Pais Ribeiro. (2011). *Escala de Satisfação com o Suporte Social*. Lisboa: Placebo, Editora LDA. ISBN: 978-989-8463-14-2
- Kadriu, Bashkim, et al "Ketamine and serotonergic psychedelics: common mechanisms underlying the effects of rapid-acting antidepressants." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 24.1 (2021): 8-21.
- Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, Evans L, Timmerman C, Rodriguez N, Roseman L, Feilding A, Nutt D, Carhart-Harris R. The hidden therapist: evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology*. 2018 Feb;235:505-19.
- Katz RB, Toprak M, Wilkinson ST, Sanacora G, Ostroff R. Concurrent use of ketamine and monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression: A letter to the editor. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018 Sep-Oct;54:62-64. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2018.05.007. Epub 2018 May 22. PMID: 30100209; PMCID: PMC6292194.
- Kelmendi, Benjamin, et al "Psychedelics." *Current Biology* 32.2 (2022): R63-R67.
- Kew BM, Porter RJ, Douglas KM, Glue P, Mentzel CL, Beaglehole B. Ketamine and psychotherapy for the treatment of psychiatric disorders: systematic review. *BJPsych Open*. 2023 May;9(3):e79.

- Khorramzadeh, E., and A. O. Lofty. "The use of ketamine in psychiatry." *Psychosomatics: Journal of Consultation and Liaison Psychiatry* (1973).
- Kim JH, Lee CK, Yu SH, Min BD, Chung CE, Kim DC. Ketamine-induced generalized convulsive seizure during procedural sedation. *Archives of Craniofacial Surgery*. 2021 Apr 20;22(2):119–21.
- King M, Semlyen J, Tai SS, Killaspy H, Osborn D, Popelyuk D, et al. A systematic review of mental disorder, suicide, and deliberate self harm in lesbian, gay and bisexual people. *BMC psychiatry* [Internet]. 2008;8(1):70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706118>.
- Kingsland J. The shameful history of psychedelic gay conversion therapy [Internet]. *Plastic Brain*. 2019 [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://plasticbrainblog.com/2019/05/29/history-psychedelic-gay-conversion-therapy/>.
- Kishimoto, T., et al. "Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories." *Psychological medicine* 46.7 (2016): 1459-1472.
- Kowalczyk M, Kowalczyk E, Kwiatkowski P, Łopusiewicz Ł, Sienkiewicz M, Talarowska M. Ketamine-New Possibilities in the Treatment of Depression: A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2021 Nov 5;11(11):1186. doi: 10.3390/life11111186. PMID: 34833062; PMCID: PMC8619908.
- Kolp E, Friedman HL, Krupitsky E, Jansen K, Sylvester M, Young MS, et al Ketamine psychedelic psychotherapy: Focus on its pharmacology, phenomenology, and clinical applications. *International Journal of Transpersonal Studies*. 2014.
- Kolp, Eli, et al "Ketamine enhanced psychotherapy: preliminary clinical observations on its effectiveness in treating alcoholism." *The Humanistic Psychologist* 34.4 (2006): 399-422.
- Kryst J, Kawalec P, Mitoraj AM, Pilc A, Lasoń W, Brzostek T. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacological Reports*. 2020 Apr 16;
- Krystal, John H., et al. "Ketamine: a paradigm shift for depression research and treatment." *Neuron* 101.5 (2019): 774-778.
- Krupitsky EM, Grinenko AY. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *J Psychoact Drugs* (1997) 29:165–83. 10.1080/02791072.1997.10400185
- Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *J Subst Abus Treat*. (2002) 23:273–83. 10.1016/S0740-5472(02)00275-1
- Krupitsky EM, Burakov AM, Dunaevsky IV, Romanova TN, Slavina TY, Grinenko AY. Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *J Psychoact Drugs* (2007) 39:13–9. 10.1080/02791072.2007.10399860
- Le, Tuyen T., et al "The abuse liability of ketamine: a scoping review of preclinical and clinical studies." *Journal of psychiatric research* 151 (2022): 476-496.
- Li, Linda, and Phillip E. Vlisides. "Ketamine: 50 years of modulating the mind." *Frontiers in human neuroscience* 10 (2016): 612.
- Lipsitz O, Di Vincenzo JD, Rodrigues NB, et al Safety, Tolerability, and Real-World Effectiveness of Intravenous Ketamine in Older Adults With Treatment-Resistant Depression: A Case Series. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2021;29(9):899-913. doi:10.1016/j.jagp.2020.12.032
- Loo CK, Gálvez V, O’Keefe E, Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D, Leyden J, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016 Mar 30;134(1):48–56.
- Loo, Colleen, 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." *The British Journal of Psychiatry* (2023): 1-9.
- Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Ionescu DF, Nolan NM, Richards EM, Brutsche NE, et al. Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *Journal of Affective Disorders*. 2014 Apr;159:56–61.
- Marcantoni, Walter S., et al. "A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009–January 2019." *Journal of Affective Disorders* 277 (2020): 831-841.
- Marguilho, Miriam, Inês Figueiredo, and Pedro Castro-Rodrigues. "A unified model of ketamine’s dissociative and psychedelic properties." *Journal of Psychopharmacology* 37.1 (2023): 14-32.
- Mathai, David S., Victoria Mora, and Albert Garcia-Romeu. "Toward synergies of ketamine and psychotherapy." *Frontiers in Psychology* 13 (2022): 868103.
- Mathai, David S., et al "The relationship between subjective effects induced by a single dose of ketamine and treatment response in patients with major depressive disorder: a systematic review." *Journal of Affective Disorders* 264 (2020): 123-129.

McAndrew A, Lawn W, Stevens T, Porffy L, Brandner B, Morgan CJ. A proof-of-concept investigation into ketamine as a pharmacological treatment for alcohol dependence: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Apr 4;18(1):159. doi: 10.1186/s13063-017-1895-6. PMID: 28372596; PMCID: PMC5379743.

McInnes LA, Qian JJ, Gargeya RS, DeBattista C, Heifets BD. A retrospective analysis of ketamine intravenous therapy for depression in real-world care settings. *Journal of Affective Disorders*. 2022 Mar;301:486–95.

McIntyre, R. S., Rosenblat, J. D., Nemeroff, C. B., Sanacora, G., Murrough, J. W., Berk, M., Brietzke, E., Dodd, S., Gorwood, P., Ho, R., Iosifescu, D. V., Jaramillo, C. L., Kasper, S., Kratiuk, K., Lee, J. G., Lee, Y., Lui, L. M. W., Mansur, R. B., Papakostas, G. I., ... Stahl, S. (2021). Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: An international expert opinion on the available evidence and implementation. *American Journal of Psychiatry*, 178(5), 383-399. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081251>

McMillan, Rebecca, et al "Simultaneous EEG/fMRI recorded during ketamine infusion in patients with major depressive disorder." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 99 (2020): 109838.

McMullen, Eric P., et al. "Strategies to prolong ketamine's efficacy in adults with treatment-resistant depression." *Advances in Therapy* 38.6 (2021): 2795-2820.

Menon, Vikas, et al. "Ketamine vs Electroconvulsive Therapy for Major Depressive Episode: A Systematic Review and Meta-analysis." *JAMA psychiatry* (2023).

Michaels TI, Purdon J, Collins A, Williams MT. Inclusion of people of color in psychedelic-assisted psychotherapy: a review of the literature. *BMC Psychiatry*. 2018 Jul 31;18(1).

Mihaljevic S, Pavlovic M, Reine K, Cacic M. Therapeutic Mechanisms of Ketamine. *Psychiatria Danubina*. 2020 Dec 24;32(3-4):325–33.

Mollaahmetoglu OM, Keeler J, Ashbullby KJ, Ketzitidou-Argyri E, Grabski M, Morgan CJ. "This Is Something That Changed My Life": A Qualitative Study of Patients' Experiences in a Clinical Trial of Ketamine Treatment for Alcohol Use Disorders. *Frontiers in Psychiatry*. 2021 Aug 16;12:695335.

Mueller, Felix, et al "Pharmacological fMRI: Effects of subanesthetic ketamine on resting-state functional connectivity in the default mode network, salience network, dorsal attention network and executive control network." *NeuroImage: Clinical* 19 (2018): 745-757.

Muscat, Sherry-Anne, et al "An integrative approach to ketamine therapy may enhance multiple dimensions of efficacy: improving therapeutic outcomes with treatment resistant depression." *Frontiers in Psychiatry* 12 (2021): 710338.

Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2013 Oct;170(10):1134–42.

Murrough JW, Burdick KE, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Chang LC, et al. Neurocognitive Effects of Ketamine and Association with Antidepressant Response in Individuals with Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Nov 6;40(5):1084–90.

Murrough, James W. "Ketamine as a novel antidepressant: from synapse to behavior." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 91.2 (2012): 303-309.

Nações Unidas. World Drug Report 2023 – Recent Developments Involving Psychedelics. https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_B3_CH2 Psychedelics.pdf

Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Richards EM, Vande Voort JL, Ballard ED, et al Ketamine's Antidepressant Efficacy is Extended for at Least Four Weeks in Subjects with a Family History of an Alcohol Use Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014 Dec 19;18(1).

Nikolin S, Rodgers A, Schwaab A, Bahji A, Zarate C, Loo C. Ketamine for the Treatment of Major Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Social Science Research Network. Rochester, NY; 2023 [cited 2023 Sep 3]. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4326806

Nutt, David, and Robin Carhart-Harris. "The current status of psychedelics in psychiatry." *JAMA psychiatry* 78.2 (2021): 121-122.

Oliver, Patrick A., et al. "Clinical effectiveness of intravenous racemic ketamine infusions in a large community sample of patients with treatment-resistant depression, suicidal ideation, and generalized anxiety symptoms: a retrospective chart review." *The Journal of clinical psychiatry* 83.6 (2022): 42811.

Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics*

- [Internet]. 2016 Mar 30;55(9):1059–77. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-016-0383-6>
- Phillips JL, Norris S, Talbot J, Hatchard T, Ortiz A, Birmingham M, et al Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Nov 23;
- Price, Rebecca B., et al "A novel, brief, fully automated intervention to extend the antidepressant effect of a single ketamine infusion: a randomized clinical trial." *American Journal of Psychiatry* 179.12 (2022): 959-968.
- Price, Rebecca B., et al. "International pooled patient-level meta-analysis of ketamine infusion for depression: In search of clinical moderators." *Molecular psychiatry* 27.12 (2022): 5096-5112.
- Ponomarenko, Polina, et al. "Can psychedelics enhance group psychotherapy? A discussion on the therapeutic factors." *Journal of psychopharmacology* (2023): 02698811231155117.
- Ragnhildstveit A, Roscoe J, Bass LC, Averill CL, Abdallah CG, Averill LA. The potential of ketamine for posttraumatic stress disorder: a review of clinical evidence. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023 Mar 6;13:20451253231154125. doi: 10.1177/20451253231154125. PMID: 36895431; PMCID: PMC9989422.
- Reiff, Collin M., et al. "Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy." *American Journal of Psychiatry* 177.5 (2020): 391-410.
- Rhee, Taeho Greg, et al. "Efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy among patients with major depressive episode: a systematic review and meta-analysis." *JAMA psychiatry* (2022).
- Richards, William. "Sacred knowledge", 2016. Columbia University Press, New York
- Ribeiro, João Costa. "Ketamina" *Psicadélicos em Saúde Mental*, edited by Inês Carmo Figueiredo, et al, 1st ed., vol. 1, Lidel, 2023,.
- Riva-Posse P, Reiff CM, Edwards JA, Job GP, Galendez GC, Garlow SJ, et al. Blood pressure safety of subanesthetic ketamine for depression: A report on 684 infusions. *Journal of Affective Disorders*. 2018 Aug;236:291–7.
- Rodrigues NB, McIntyre RS, Lipsitz O, Lee Y, Cha DS, Nasri F, Gill H, Lui LMW, Subramaniapillai M, Kratiuk K, Lin K, Ho R, Mansur RB, Rosenblat JD. Safety and tolerability of IV ketamine in adults with major depressive or bipolar disorder: results from the Canadian rapid treatment center of excellence. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Aug;19(8):1031-1040. doi: 10.1080/14740338.2020.1776699. Epub 2020 Jun 15. Erratum in: *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Jul 7;:1. PMID: 32539491.
- Roseman, Leor, et al. "Emotional breakthrough and psychedelics: validation of the emotional breakthrough inventory." *Journal of psychopharmacology* 33.9 (2019): 1076-1087.
- Rothberg, Rebecca L., et al. "Mystical-type experiences occasioned by ketamine mediate its impact on at-risk drinking: results from a randomized, controlled trial." *Journal of Psychopharmacology* 35.2 (2021): 150-158.
- Sanacora, Gerard; Frye, Mark A.; McDonald, William; Mathew, Sanjay J.; Turner, Mason S.; Schatzberg, Alan F.; Summergrad, Paul; Nemeroff, Charles B. (2017). A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*, 74(4), 399–. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0080
- Schalkwyk, Gerrit I., et al. "Acute psychoactive effects of intravenous ketamine during treatment of mood disorders: Analysis of the Clinician Administered Dissociative State Scale." *Journal of affective disorders* 227 (2018): 11-16.
- Schartner, Michael M., et al "Increased spontaneous MEG signal diversity for psychoactive doses of ketamine, LSD and psilocybin." *Scientific reports* 7.1 (2017): 46421.
- Seybert, Carolina, et al "Psychedelic treatments for mental health conditions pose challenges for informed consent." *Nature Medicine* (2023): 1-4.
- Shiroma, Paulo R., et al. "Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression." *Journal of affective disorders* 155 (2014): 123-129.
- Shiroma PR, Albott CS, Johns B, Thuras P, Wels J, Lim KO. Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014 Jun 25;17(11):1805–13.
- Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *The Lancet Psychiatry*. 2018 Jan;5(1):65–78.
- Singh, Balwinder, et al. "Can ketamine be a safe option for treatment-resistant bipolar depression?." *Expert Opinion on Drug Safety* 21.6 (2022): 717-720.

- Singh, Jaskaran B., et al. "A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression." *American Journal of Psychiatry* 173.8 (2016): 816-826.
- Sloshower J, Guss J, Krause R, Wallace RM, Williams MT, Reed S, Skinta MD. Psilocybin-assisted therapy of major depressive disorder using acceptance and commitment therapy as a therapeutic frame. *Journal of Contextual Behavioral Science*. 2020 Jan 1;15:12-9.
- Sumner, Rachael L., et al. "A qualitative and quantitative account of patient's experiences of ketamine and its antidepressant properties." *Journal of Psychopharmacology* 35.8 (2021): 946-961.
- Stahl, Stephen M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press, 2021.
- Studerus, Erich, Alex Gamma, and Franz X. Vollenweider. "Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV)." *PloS one* 5.8 (2010): e12412.
- Strayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med*. 2008 Nov;26(9):985-1028. doi: 10.1016/j.ajem.2007.12.005. Erratum in: *Am J Emerg Med*. 2009 May;27(4):512. PMID: 19091264.
- Synowiec AS, Singh DS, Yenugadhati V, Valeriano JP, Schramke CJ, Kelly KM. Ketamine use in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsy Research*. 2013 Jul;105(1-2):183–8.
- Szarmach J, Cubala WJ, Włodarczyk A, Wiglusz MS. Short-term ketamine administration in treatment-resistant depression: focus on cardiovascular safety. *Psychiatr Danub*. 2019 Sep;31(Suppl3):585-590. PMID: 31488795.
- Taylor, David M., Thomas RE Barnes, and Allan H. Young. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. John Wiley & Sons, 2021.
- Trope, Alexander, et al. "Psychedelic-assisted group therapy: a systematic review." *Journal of psychoactive drugs* 51.2 (2019): 174-188.
- Van Diermen, Linda, et al. "Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis." *The British journal of psychiatry* 212.2 (2018): 71-80.
- Vlisides, P. E., et al "Subanaesthetic ketamine and altered states of consciousness in humans." *British journal of anaesthesia* 121.1 (2018): 249-259.
- Vollenweider, Franz X., and Michael Kometer. "The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders." *Nature Reviews Neuroscience* 11.9 (2010): 642-651.
- Walsh Z, Mollaahmetoglu OM, Rootman J, Golsof S, Keeler J, Marsh B, et al Ketamine for the treatment of mental health and substance use disorders: comprehensive systematic review. *BJPsych Open*. 2022;8(1):e19.
- Wampold, Bruce E. "How important are the common factors in psychotherapy? An update." *World psychiatry* 14.3 (2015): 270-277.
- Wang JCC, Swainson J. The Concurrent Treatment With Intravenous Ketamine and an Irreversible Monoamine Oxidase Inhibitor for Treatment-Resistant Depression Without Hypertensive Crises. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(5):515-517. doi:10.1097/JCP.0000000000001244.
- Watts R, Luoma JB. The use of the psychological flexibility model to support psychedelic assisted therapy. *Journal of Contextual Behavioral Science*. 2020 Jan 1;15:92-102.
- Williams MT, Reed S, George J. Culture and psychedelic psychotherapy: Ethnic and racial themes from three Black women therapists. *Journal of Psychedelic Studies*. 2020 Sep 8;4(3).
- Williams MT, Reed S, Aggarwal R. Culturally informed research design issues in a study for MDMA-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychedelic Studies*. 2019 Jul 30;1–11.
- Williams NR, Heifets BD, Blasey C, Sudheimer K, Pannu J, Pankow H, et al Attenuation of Antidepressant Effects of Ketamine by Opioid Receptor Antagonism. *American Journal of Psychiatry*. 2018 Dec;175(12):1205–15.
- Wilkinson, Samuel T., et al "Cognitive behavioral therapy to sustain the antidepressant effects of ketamine in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial." *Psychotherapy and psychosomatics* 90.5 (2021): 318-327.
- World Health Organization. *World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019*. No. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. World Health Organization, 2019.
- Wilkowska A, Wiglusz MS, Jakuszkowiak-Wojten K, Cubala WJ. Ketamine and Lamotrigine Combination in Psychopharmacology: Systematic Review. *Cells*. 2022;11(4):645. Published 2022 Feb 12. doi:10.3390/cells11040645
- Wolfson P, Cole R, Lynch K, et al The Pharmacokinetics of Ketamine in the Breast Milk of Lactating Women: Quantification of Ketamine and Metabolites. *J Psychoactive Drugs*. 2023;55(3):354-358. doi:10.1080/02791072.2022.2101903

Wong A, Benedict NJ, Armahizer MJ, Kane-Gill SL. Evaluation of adjunctive ketamine to benzodiazepines for management of alcohol withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother.* (2015) 49:14–9. 10.1177/1060028014555859

Xu Y, Hackett M, Carter G, Loo C, Gálvez V, Glozier N, et al Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2015 Nov 17;19(4):pyv124.

Yip R, Swainson J, Khullar A, McIntyre RS, Skoblenick K. Intravenous ketamine for depression: A clinical discussion reconsidering best practices in acute hypertension management. *Front. Psychiatry.* 2022, Volume 13 - <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1017504>.

Zacharias, Norman, et al "Ketamine effects on default mode network activity and vigilance: A randomized, placebo-controlled crossover simultaneous fMRI/EEG study." *Human Brain Mapping* 41.1 (2020): 107-119.

12. Anexos

12.1 Considerações culturais e populações específicas

Historicamente, mulheres, minorias étnicas e sexuais, pessoas com baixo rendimento/estatuto socioeconómico e grupos marginalizados no geral não tiveram o mesmo acesso a tratamentos médicos como a restante população, sendo este ainda hoje um problema presente e transversal na nossa sociedade (Casanova-Perez et al., 2022; FitzGerald et al., 2017). A literatura sobre psicadélicos (incluindo a que versa sobre os efeitos terapêuticos da cetamina) tem recebido de forma persistente críticas semelhantes, apresentando populações etnicamente homogêneas (William et al., 2020; Michaels et al., 2018)

A sub-representação de grupos marginalizados não só mina a generalização dos resultados de ensaios clínicos como ignora especificidades que potencialmente requerem abordagens terapêuticas diferenciadas. Pela vulnerabilidade aumentada dos pacientes durante o tratamento com psicadélicos como a cetamina (Calder et al., 2023), os profissionais envolvidos devem ter competências básicas ao trabalharem com estes grupos populacionais. Estas competências, embora na sua maioria transversais a outras áreas de cuidados de saúde mental, são particularmente importantes na terapia assistida dado o risco aumentado de retraumatização de pessoas que de forma estrutural sofrem desproporcionalmente de discriminação e opressão.

Tendo isto em consideração, nesta secção procede-se primeiramente a uma exposição breve e geral acerca de alguns pontos chave no tratamento de grupos marginalizados seguido de um enfoque particular nas especificidades de dois grupos.

De forma geral, a nível de acesso, a Terapia Assistida por Cetamina deve ser totalmente isenta de qualquer tipo de discriminação, tendo ela como base a nacionalidade, etnia, orientação sexual, expressão ou identidade de género, religião ou grau de incapacidade do indivíduo. Da mesma forma, os profissionais de saúde envolvidos no tratamento destes grupos devem prestar particular atenção a vieses inconscientes que possam ter, devendo comprometer-se num processo contínuo de autorreflexão. Quando estão presentes diferenças a nível de privilégio (seja ele causado por fatores de natureza socioeconómica, de género, orientação sexual, ou outra), os profissionais de saúde devem ainda estar especialmente atentos ao impacto das dinâmicas de poder na construção da relação com o paciente.

Ao trabalhar com populações culturalmente diferentes e/ou racializadas, deve fazer parte do reportório básico de competências do profissional envolvido as seguintes: 1) saber identificar eventuais variações culturais que medeiam a expressão de sofrimento e psicopatologia; 2) saber reconhecer experiências traumáticas relacionadas com opressão (como por exemplo racismo e xenofobia); 3) conseguir iniciar confortavelmente discussões acerca de tópicos relacionados com racismo e discriminação, especialmente aquelas possam emergir durante a experiência com cetamina (Williams et al., 2019).

Relativamente à população LGBTQIA+, esta sofre desproporcionalmente de problemas de saúde mental como depressão, ansiedade e perturbação de uso de substâncias (King et al., 2008; Gilman et al., 2001). Na abordagem a estas pessoas, o reconhecimento que a prevalência aumentada destas doenças não está associada à identidade sexual mas antes a fatores stressores adicionais que estes pacientes enfrentam no seu dia a dia é de extrema relevância. No caso particular das substâncias psicadélicas, estas carregam um fardo histórico sombrio ao terem sido

usadas para terapias de conversão (Kingsland et al., 2019), uma prática arcaica e desumana que este grupo de trabalho veementemente condena. Um aspeto particularmente relevante no tratamento com psicadélicos é o requisito que em muitas formas de terapia assistida exista uma díade homem/mulher como principais acompanhantes do processo terapêutico do paciente (Doblin et al., 2023). A díade terapêutica homem/mulher tem o potencial de reforçar valores tradicionais relacionados com o conceito de família e com papéis de género. Para além disso, pode facilmente marginalizar pessoas trans, de identidade de género não binária e pessoas cuja família não obedeceu aos padrões heteronormativos tradicionais. Assim, é da opinião deste grupo de trabalho que a escolha dos profissionais envolvidos na terapia assistida deve ter por base uma abordagem individualizada, tendo em conta o perfil de cada paciente.

Por último, os profissionais de saúde envolvidos no tratamento assistido por cetamina devem reconhecer e saber explorar a forma como as múltiplas identidades de cada paciente (por exemplo, identidade sexual e étnica, nacionalidade e classe social) se combinam do ponto de vista interseccional. Deste modo, a Terapia Assistida por Cetamina deve ter por base uma abordagem individual, centrada na pessoa, evitando generalizações precipitadas ou decisões terapêuticas com base numa característica singular não normativa apenas.