

AS ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NA LESÃO CEREBRAL TRAUMÁTICA

PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION ENFOQUES FARMACOLÓGICOS EN LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Josani Carneiro Viana¹
Maria Eduarda Perina Franco²
Natália Alves de Paula Nunes³
Mateus Curty Matos⁴
Luiza Penido Campos⁵
Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior⁶

RESUMO: O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, especialmente em adultos jovens. O manejo farmacológico do TCE visa minimizar os danos secundários por meio de estratégias que reduzam o edema cerebral, a inflamação, a apoptose neuronal e a disfunção mitocondrial. Esta revisão tem como objetivo apresentar e discutir as principais abordagens farmacológicas investigadas no tratamento do TCE. Foi realizada uma revisão de literatura nas principais bases de dados médicas utilizando os descritores “traumatic brain injury”, “pharmacological” e “therapy”, utilizando o operador booleano “AND”. Todos os artigos publicados entre 2020-2025 foram incluídos na análise primária. Diversos agentes farmacológicos têm sido estudados no contexto do TCE, com diferentes graus de eficácia. Corticosteroides, amplamente utilizados no passado, mostraram aumento da mortalidade em grandes ensaios clínicos. A progesterona e a eritropoietina demonstraram benefícios neuroprotetores em modelos animais, mas não apresentaram resultados positivos consistentes em estudos clínicos de fase III. Fármacos como amantadina, N-acetilcisteína, minociclina, propranolol, vitamina D, metformina e cerebrolisina têm mostrado potenciais efeitos benéficos na recuperação neurológica, com alguns dados promissores em humanos. No entanto, a heterogeneidade dos estudos e a escassez de protocolos padronizados ainda limitam recomendações clínicas definitivas. Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do TCE, as opções farmacológicas eficazes permanecem limitadas. Agentes com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras têm se mostrado promissores, especialmente quando utilizados precocemente. Estudos clínicos mais robustos são necessários para validar a eficácia e a segurança dessas intervenções e estabelecer diretrizes terapêuticas claras para o tratamento farmacológico do TCE.

Palavras-Chave: Lesão cerebral. Terapêutica. Farmacoterapia.

¹Discente da Universidade de Vassouras.

²Discente da Universidade de Vassouras.

³Discente da Universidade de Vassouras.

⁴Discente da Universidade de Vassouras.

⁵Discente da Universidade de Vassouras.

⁶Discente da Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: Traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide, especially in young adults. The pharmacological management of TBI aims to minimize secondary damage through strategies that reduce cerebral edema, inflammation, neuronal apoptosis, and mitochondrial dysfunction. This review aims to present and discuss the main pharmacological approaches investigated in the treatment of TBI. A literature review was performed in the main medical databases using the descriptors “traumatic brain injury”, “pharmacological” and “therapy”, using the Boolean operator “AND”. All articles published between 2020-2025 were included in the primary analysis. Several pharmacological agents have been studied in the context of TBI, with varying degrees of efficacy. Corticosteroids, widely used in the past, have shown increased mortality in large clinical trials. Progesterone and erythropoietin have demonstrated neuroprotective benefits in animal models, but have not shown consistent positive results in phase III clinical studies. Drugs such as amantadine, N-acetylcysteine, minocycline, propranolol, vitamin D, metformin and cerebrolysin have shown potential beneficial effects on neurological recovery, with some promising data in humans. However, the heterogeneity of studies and the lack of standardized protocols still limit definitive clinical recommendations. Despite advances in understanding the pathophysiological mechanisms of TBI, effective pharmacological options remain limited. Agents with antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective properties have shown promise, especially when used early. More robust clinical studies are needed to validate the efficacy and safety of these interventions and to establish clear therapeutic guidelines for the pharmacological treatment of TBI.

Keywords: Brain injury. Therapeutics. Drug therapy.

RESUMEN: El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, especialmente en adultos jóvenes. El manejo farmacológico del TBI tiene como objetivo minimizar el daño secundario mediante estrategias que reducen el edema cerebral, la inflamación, la apoptosis neuronal y la disfunción mitocondrial. Esta revisión tiene como objetivo presentar y discutir los principales enfoques farmacológicos investigados en el tratamiento del TCE. Se realizó una revisión bibliográfica en las principales bases de datos médicas utilizando los descriptores “lesión cerebral traumática”, “farmacológico” y “terapia”, utilizando el operador booleano “Y”. Todos los artículos publicados entre 2020 y 2025 se incluyeron en el análisis primario. Se han estudiado varios agentes farmacológicos en el contexto del TCE, con diferentes grados de eficacia. Los corticosteroides, ampliamente utilizados en el pasado, han mostrado una mayor mortalidad en grandes ensayos clínicos. La progesterona y la eritropoyetina han demostrado beneficios neuroprotectores en modelos animales, pero no han mostrado resultados positivos consistentes en ensayos clínicos de fase III. Fármacos como la amantadina, la N-acetilcisteína, la minociclina, el propranolol, la vitamina D, la metformina y la cerebrolisina han demostrado posibles efectos beneficiosos sobre la recuperación neurológica, con algunos datos prometedores en humanos. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios y la escasez de protocolos estandarizados aún limitan las recomendaciones clínicas definitivas. A pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos del TBI, las opciones farmacológicas efectivas siguen siendo limitadas. Los agentes con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras se han mostrado prometedores, especialmente cuando se usan tempranamente. Se necesitan estudios clínicos más sólidos para validar la eficacia y seguridad de estas intervenciones y establecer pautas terapéuticas claras para el tratamiento farmacológico del TBI.

Palabras-clave: Lesión cerebral. Terapia. Farmacoterapia.

INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é amplamente reconhecido como uma das principais causas globais de incapacidade e morte, afetando milhões de pessoas a cada ano, com impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes e nos sistemas de saúde pública [1]. O dano ao sistema nervoso central (SNC) causado pelo TCE é caracterizado por uma série de lesões iniciais primárias, que envolvem danos teciduais tanto focalizados quanto difusos, seguidos por uma lesão secundária, que resulta de várias cascatas fisiopatológicas interligadas, incluindo neuroinflamação, isquemia, estresse oxidativo, excitotoxicidade e edema cerebral [1, 2, 3]. Apesar de décadas de intensos esforços focados para mitigar esses processos secundários após o TCE, muitos estudos pré-clínicos promissores não conseguiram gerar benefícios tangíveis em ensaios clínicos [4].

Para tentar explicar esse fracasso, foi sugerido que o TCE não deve ser encarado como uma doença homogênea, mas como uma síndrome que abrange uma vasta gama de distúrbios fisiopatológicos, os quais evoluem de maneira complexa e dinâmica ao longo do tempo, apresentando características mutáveis em diferentes estágios [4]. Considerando esse ponto de vista, o Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame (NINDS) passou a recomendar, desde 2008, que as pesquisas se concentrem em terapias combinadas, as quais incluem múltiplas intervenções farmacológicas e/ou não farmacológicas, com o objetivo de abordar de maneira mais eficaz a fisiopatologia multifatorial do TCE [5].

Embora as terapias combinadas para o TCE tenham se mostrado promissoras nas fases iniciais de pesquisa, os resultados em ensaios clínicos têm sido mistos, com alguns estudos apresentando benefícios significativos, enquanto outros não demonstraram melhorias relevantes quando comparados aos tratamentos tradicionais e individuais [6]. Propôs-se, então, que a falha em considerar a evolução dos mecanismos de lesão secundária ao longo do tempo poderia ser uma das razões para os resultados inconsistentes observados nos primeiros ensaios de terapias combinadas [7]. Por exemplo, os fatores celulares e moleculares responsáveis pelo estresse oxidativo variam significativamente nos minutos iniciais após o TCE, em comparação com as horas e dias subsequentes, o que implica em uma abordagem temporal e precisa para o tratamento [8].

Nesse contexto, os pesquisadores sugerem que um protocolo de tratamento ideal deveria não só administrar uma combinação de terapias com diferentes alvos mecanicistas,

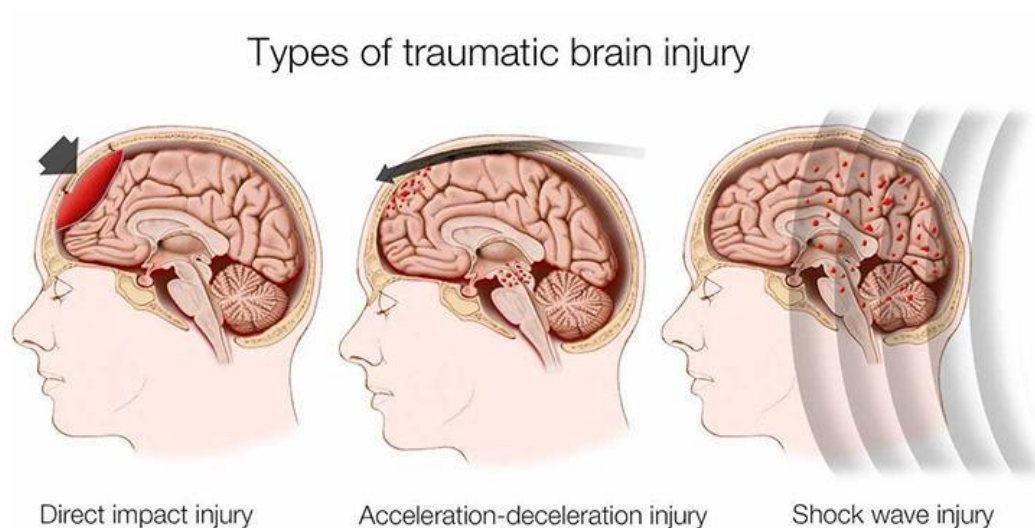
mas também levar em consideração como a evolução da fisiopatologia da lesão secundária pode ter impactos distintos em momentos diferentes após o trauma [7]. Para maior clareza, é importante destacar que, após o TCE, especialmente em casos graves, há diversos insultos secundários que podem agravar consideravelmente o prognóstico final dos pacientes, incluindo insultos sistêmicos, como hipotensão, hipóxia, anemia, alterações de temperatura (hiper/hipotermia), entre outros, bem como insultos intracranianos, como convulsões, edema, vasoespasmos, expansão do hematoma, entre outros eventos complicadores [9].

Nos últimos anos, a proliferação das UTIs neurológicas e unidades de cuidados intensivos especializadas tem reconhecido de forma crescente a importância de identificar, prevenir e tratar esses insultos secundários de forma rápida e eficaz, com o objetivo de melhorar o prognóstico do paciente e reduzir o impacto das complicações [10]. No entanto, esses insultos secundários não devem ser confundidos com os processos fisiopatológicos secundários que causam danos ao SNC, os quais foram descritos anteriormente e constituem o foco central desta revisão.

A crescente necessidade de tratamentos integrados multialvo para o TCE foi reconhecida pela comunidade científica e médica [7], embora estudos que investiguem esses tratamentos ainda sejam raros tanto na literatura pré-clínica quanto clínica. O estado atual da pesquisa sobre tratamentos multialvo ainda permanece, em grande parte, inalterado desde que o NINDS sugeriu pela primeira vez a investigação de terapias combinadas [5], que geralmente envolvem combinações de tratamentos que demonstraram eficácia individualmente em ensaios anteriores de alvo único, mas sem levar em consideração a evolução temporal do TCE e suas múltiplas fases [6].

Embora essa abordagem tenha sido proposta como uma melhoria lógica para tratamentos combinados [7], até o momento, poucos ou nenhum ensaio clínico implementou este protocolo de tratamento complexo e totalmente integrado. No entanto, existe um grande volume de estudos investigando terapias combinadas que, ao serem aliadas a uma melhor compreensão dos fatores que causam lesões secundárias, têm o potencial de permitir a criação de protocolos de tratamento multialvo integrados mais eficazes. Esta revisão, portanto, tem como objetivo resumir os avanços significativos feitos em intervenções terapêuticas combinadas nos quase 15 anos desde que essas terapias foram recomendadas pelo NINDS, além de destacar a implementação de regimes de tratamento mais personalizados e eficazes.

Figura 1. Tipos de Lesões cerebrais traumáticas



Fonte: Sante Physique at (2017)

MÉTODOS

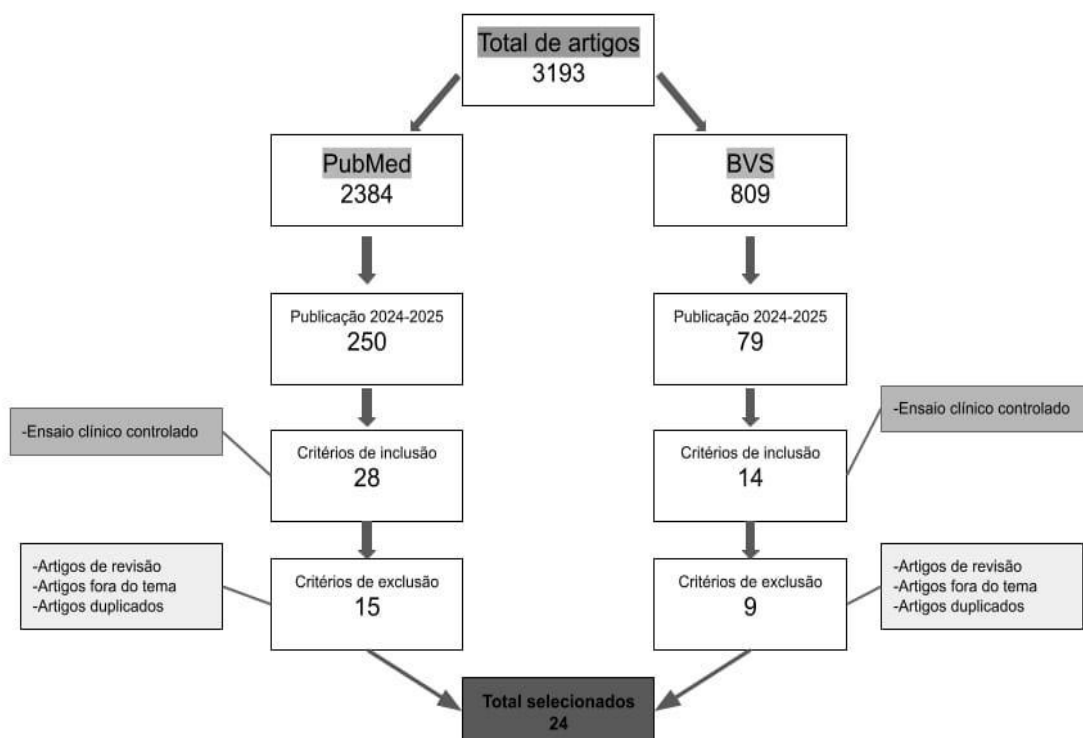
1313

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “traumatic brain injury”, “pharmacological” e “therapy”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos (2020-2025) no idioma inglês; de acesso livre e artigos cujos estudos eram do tipo estudo clínico controlado. Foram excluídos os artigos de revisão, os duplicados e os que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 3193 trabalhos. Foram encontrados 2384 artigos na base de dados PubMed e 809 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 15 artigos na base de dados PubMed e 9 artigos no BVS, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 2. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS



Fonte: Autores (2025)

DISCUSSÃO

Os corticosteroides diminuem a produção de LCR e promovem efeitos antiedematosos e anti-inflamatórios no TCE. O primeiro estudo farmacológico em grande escala sobre TCE foi o ensaio de randomização de corticosteroides após um trauma craniano significativo (MRC corticosteroid randomization after significant head injury, 2004). Pacientes com TCE moderado a grave receberam uma infusão de 48 horas com doses elevadas de corticosteroides (metilprednisolona) ou um placebo. Esse estudo multicêntrico contou com a participação de 10.008 pacientes de 49 países. O principal desfecho do estudo foi a mortalidade após 2 semanas, sendo maior no grupo tratado (21,1%) em comparação com o grupo placebo (17,9%). Após seis meses de acompanhamento, ocorreram 173 mortes adicionais no grupo tratado.

Esses resultados indicam que a administração de corticosteroides não reduz a mortalidade nas 2 semanas após o trauma craniano.

Após a ineficácia dos corticosteroides no tratamento do TCE, estudos pré-clínicos em animais focaram na administração precoce de progesterona, um potente neuroesteroide produzido no sistema nervoso central. Demonstrou-se que a progesterona reduz a perda neuronal, o edema cerebral e as alterações comportamentais após o TCE experimental. Contudo, grandes ensaios clínicos randomizados de fase III, multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo (SYNAPSE e PROTECT III) não conseguiram comprovar um efeito positivo significativo da progesterona na mortalidade e nos resultados funcionais dos pacientes, o que resultou no declínio do entusiasmo gerado por dois estudos clínicos anteriores de centro único.

A eritropoietina (EPO) é uma glicoproteína responsável pela regulação da hematopoiese na medula óssea e é produzida naturalmente pelos rins em resposta à hipóxia. Estudos em animais mostraram que a EPO pode neutralizar a apoptose neuronal, reduzir a resposta inflamatória e atuar como um fator neurotrófico, aliviando assim os danos cerebrais secundários no TCE.

Uma meta-análise de seis ECRs envolvendo 1041 pacientes que investigaram o uso de EPO após TCE agudo (moderado ou grave) revelou que a EPO reduziu significativamente a mortalidade, mas não teve impacto sobre a incidência de resultados adversos nem melhorou os resultados funcionais. Não foram observadas diferenças significativas nas taxas de complicações, como trombose venosa profunda, entre os grupos tratados com EPO e os grupos controle. Em geral, o uso de EPO em TCE grave parece ser controverso, pois alguns estudos indicaram benefícios nos resultados funcionais, enquanto outros não encontraram diferenças significativas.

1315

A amantadina é um agonista dopaminérgico utilizado no tratamento da doença de Parkinson. Ela pode ser distribuída para os lobos frontais e atua como antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Foi sugerido que a administração de amantadina aumenta os níveis de dopamina no estriado, antagonizando a função do receptor NMDA, protegendo assim os neurônios da excitotoxicidade do glutamato na fase aguda do TCE. Em doses de 200-400 mg/dia, a amantadina demonstrou melhorar a excitação e a cognição em pacientes com TCE. Comparações entre amantadina e placebo sugerem que a amantadina acelera a recuperação funcional em pacientes com TCE grave.

Em vários modelos animais, demonstrou-se que a N-acetilcisteína (NAC) tem um efeito neuroprotetor significativo, reduzindo os danos neuronais secundários. Estudos em ratos confirmaram as propriedades antioxidantes benéficas da NAC no tratamento de lesões cerebrais. A NAC exerce seu efeito neuroprotetor aumentando os níveis de GSH, um composto formado por ácido L-glutâmico, L-cisteína e glicina no cérebro. A administração de NAC mantém elevados níveis de GSH no cérebro, que atua como eliminador de radicais livres e antioxidante.

A eficácia da NAC no tratamento de TCE moderado induzido por explosões foi avaliada em um estudo clínico duplo-cego, controlado por placebo, em humanos. Após receber 2 g de NAC duas vezes ao dia durante os primeiros 4 dias, o grupo de tratamento continuou com 1,5 g de NAC duas vezes ao dia durante 3 dias adicionais. Após sete dias de tratamento, os pacientes que receberam NAC dentro de 24 horas da lesão relataram uma melhora significativa nos sintomas, como dor de cabeça, tontura, perda de memória, perda auditiva, dificuldades de sono e comprometimento neurocognitivo. Além disso, o grupo tratado obteve 86% de chances de recuperação.

A minociclina, antibiótico tetraciclínico, demonstrou qualidades neuroprotetoras, tanto isoladamente quanto combinada com NAC. A eficácia da minociclina no tratamento de problemas neurológicos decorrentes do TCE foi observada em modelos de ratos. A memória e a cognição dos animais foram melhoradas em um modelo cortical leve, controlado pelo tratamento combinado com minociclina e NAC, que também restaurou a substância branca ao proteger os oligodendrócitos.

No tratamento do TCE, a fenserina reduz a neuroinflamação, facilita a deposição de amiloide, previne a apoptose e atenua diversos mecanismos de lesão secundária.

A nimodipina, um bloqueador dos canais de cálcio do tipo L, demonstrou melhorar os resultados em pacientes com hemorragia subaracnóidea espontânea [106]. No entanto, um estudo mais amplo não encontrou diferenças estatisticamente significativas nas taxas de mortalidade e morbidade entre pacientes com TCE tratados com nimodipina e placebo.

A administração de ziconotida (SNX-111), um bloqueador de canais de cálcio do tipo N, entre 15 minutos e 10 horas após o TCE, demonstrou melhorar a função mitocondrial em animais. Outro bloqueador do tipo N, SNX-185, foi considerado neuroprotetor quando administrado diretamente no CA2 e CA3 do hipocampo 24 horas após TCE em ratos. Mais

pesquisas clínicas são necessárias para avaliar a eficácia e a segurança dos bloqueadores dos canais de cálcio no tratamento de TCE.

A ciclosporina A, um imunossupressor potente que regula os poros de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTPs), demonstrou efeitos neuroprotetores em modelos experimentais de TCE. Contudo, um pequeno ensaio clínico randomizado de ciclosporina A em TCE não revelou melhorias nos resultados neurológicos e parâmetros bioquímicos em pacientes com TCE grave.

Vários estudos observacionais, tanto retrospectivos quanto prospectivos, mostraram os benefícios da terapia precoce com beta-bloqueadores no TCE, indicando um impacto positivo nos resultados clínicos e na sobrevida. A hipótese de que a tempestade adrenérgica causada pelo AVC primário pode agravar a lesão cerebral secundária através de mecanismos de vasoconstrição cerebral e subsequente isquemia foi levantada. Assim, a atividade hiperadrenérgica está associada a um risco aumentado de morte, devido à exacerbação da lesão cerebral secundária e indução de disfunção multiorgânica extracraniana, principalmente em consequências cardiovasculares, pulmonares e inflamatórias.

A administração oral precoce de propranolol, um beta-bloqueador, em pacientes com TCE grave isolado resulta em melhor sobrevida e resultados funcionais até seis meses após a lesão. Esses resultados oferecem suporte para a inclusão de beta-bloqueadores no protocolo padronizado de neuroressuscitação. Um estudo de Ding et al. demonstrou que a administração de beta-bloqueadores após o TCE foi segura e eficaz. Contudo, mais estudos são necessários para investigar sua eficácia e segurança no tratamento do TCE.

1317

A metformina, um agente anti-hiperglicêmico utilizado há décadas no tratamento de diabetes, também tem mostrado propriedades neuroprotetoras. Estudos recentes indicam que a metformina pode estimular a neurogênese e possui potentes propriedades anti-inflamatórias. Tais propriedades tornam a metformina uma candidata interessante no tratamento de lesões do SNC. De fato, estudos recentes mostraram os efeitos neuroprotetores da metformina em diversos modelos de lesão do SNC.

A metformina melhorou significativamente a cognição após lesões corticais controladas em camundongos, promovendo um melhor aprendizado espacial e construção de ninhos. Além disso, animais tratados com metformina apresentaram aumento da ramificação dos processos microgliais, indicando uma redução na neuroinflamação. No entanto, os efeitos

do tratamento com metformina sobre os resultados comportamentais do TCE permanecem pouco claros, e os mecanismos moleculares envolvidos ainda não são bem compreendidos.

O uso de cerebrolisina, um neuropeptídeo multimodal, no tratamento de TCE tem sido sugerido em diversos estudos. A cerebrolisina demonstrou prevenir a cascata de lesões secundárias controlando o estresse oxidativo, a ativação microglial, a inflamação e a disfunção da barreira hematoencefálica. No entanto, a pesquisa sobre os efeitos da cerebrolisina em pacientes inoperáveis com TCE grave ainda é limitada.

Uma meta-análise recente mostrou que a administração intravenosa de cerebrolisina melhorou significativamente os resultados funcionais em pacientes com TCE, conforme avaliado pela Escala de Resultados de Glasgow e pela Escala de Rankin modificada. Pacientes inoperáveis com TCE grave tratados com cerebrolisina apresentaram maiores taxas de recuperação, refletidas por melhorias nos escores da Escala de Resultados de Glasgow e menor tempo de internação hospitalar em comparação com o grupo controle.

Complicações infecciosas, como pneumonia e sepse, são comuns em pacientes com TCE e contribuem significativamente para a mortalidade. Além disso, muitos desses pacientes apresentam deficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D também está associada a complicações graves, como coma, recuperação neurológica lenta e polineuropatia persistente em pacientes com TCE. O tratamento com vitamina D pode ser crucial nesses casos. Estudos sugerem que a administração de vitamina D pode reduzir significativamente a mortalidade e a inflamação em pacientes com TCE.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na revisão dos diversos agentes farmacológicos avaliados para o tratamento do traumatismo cranioencefálico (TCE), conclui-se que, embora muitos compostos tenham demonstrado efeitos promissores em estudos pré-clínicos, poucos obtiveram resultados positivos consistentes em ensaios clínicos de larga escala. Os corticosteroides, inicialmente considerados como uma possível opção terapêutica, mostraram-se ineficazes e até prejudiciais quanto à mortalidade.

Da mesma forma, apesar das propriedades neuroprotetoras demonstradas pela progesterona em modelos animais, os grandes ensaios clínicos não confirmaram benefícios funcionais ou na sobrevida. Por outro lado, substâncias como a eritropoietina, amantadina, N-acetilcisteína, minociclina, cerebrolisina, metformina, vitamina D e beta-bloqueadores

vêm apresentando resultados mais encorajadores, embora ainda insuficientes para uma recomendação universal. Dentre essas, a amantadina e os beta-bloqueadores se destacam por apresentarem evidências clínicas mais sólidas quanto à melhora funcional e sobrevida, respectivamente. Ainda assim, a heterogeneidade dos estudos, as diferentes metodologias empregadas e as limitações nos tamanhos amostrais dificultam a padronização do tratamento farmacológico do TCE.

Portanto, a terapia farmacológica do TCE permanece um desafio, com a necessidade urgente de mais ensaios clínicos bem desenhados, multicêntricos e de grande escala que possam validar a eficácia e a segurança dessas intervenções. Até que evidências mais robustas estejam disponíveis, a abordagem terapêutica deve continuar sendo individualizada, baseada na gravidade da lesão, nas condições clínicas do paciente e no julgamento médico.

REFERÊNCIAS

- 1- Taccone FS, Rynkowski CB, Møller K, Lormans P, Quintana-Díaz M, Caricato A, Cardoso Ferreira MA, Badenes R, Kurtz P, Søndergaard CB, Colpaert K, Petterson L, Quintard H, Cinotti R, Gouvêa Bogossian E, Righy C, Silva S, Roman-Pognuz E, Vandewaeter C, Lemke D, Huet O, Mahmoodpoor A, Blandino Ortiz A, van der Jagt M, Chabanne R, Videtta W, Bouzat P, Vincent JL; TRAIN Study Group. Restrictive vs Liberal Transfusion Strategy in Patients With Acute Brain Injury: The TRAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Nov 19;332(19):1623-1633. doi: 10.1001/jama.2024.20424. Erratum in: *JAMA*. 2025 Mar 11;333(10):911. doi: 10.1001/jama.2025.1719. PMID: 39382241; PMCID: PMC11581574.
- 2- NORDNESS MF, Maiga AW, Wilson LD, Koyama T, Rivera EL, Rakhit S, de Riesthal M, Motuzas CL, Cook MR, Gupta DK, Jackson JC, Williams Roberson S, Meurer WJ, Lewis RJ, Manley GT, Pandharipande PP, Patel MB. Effect of propranolol and clonidine after severe traumatic brain injury: a pilot randomized clinical trial. *Crit Care*. 2023 Jun 9;27(1):228. doi: 10.1186/s13054-023-04479-6. PMID: 37296432; PMCID: PMC10251526.
- 3- ABLIN JN, Lang E, Catalogna M, Aloush V, Hadanny A, Doenyas-Barak K, Finci S, Polak N, Fishlev G, Korin C, Tzidky RY, Meir Genuth O, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy compared to pharmacological intervention in fibromyalgia patients following traumatic brain injury: A randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2023 Mar 10;18(3):e0282406. doi: 10.1371/journal.pone.0282406. PMID: 36897850; PMCID: PMC10004612.
- 4- LEDDY JJ, Master CL, Mannix R, Wiebe DJ, Grady MF, Meehan WP, Storey EP, Vernau BT, Brown NJ, Hunt D, Mohammed F, Mallon A, Rownd K, Arbogast KB, Cunningham A, Haider MN, Mayer AR, Willer BS. Early targeted heart rate aerobic exercise versus placebo stretching for sport-related concussion in adolescents: a randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Nov;5(11):792-799. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00267-4. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34600629.

- 5- MALLAS EJ, De Simoni S, Jenkins PO, David MCB, Bourke NJ, Sharp DJ. Methylphenidate differentially alters corticostriatal connectivity after traumatic brain injury. *Brain*. 2025 Apr 3;148(4):1360-1373. doi: 10.1093/brain/awae334. PMID: 39432756; PMCID: PMC11969465..
- 6- ESPAY AJ, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous levodopa-carbidopa infusion (NDo612) for Parkinson's disease with motor fluctuations (BouNDless): a phase 3, randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2024 May;23(5):465-476.
- 7- PHYLAND RK, McKay A, Olver J, Walterfang M, Hopwood M, Ponsford M, Ponsford JL. Use of Olanzapine to Treat Agitation in Traumatic Brain Injury: A Series of N-of-One Trials. *J Neurotrauma*. 2023 Jan;40(1-2):33-51. doi: 10.1089/neu.2022.0139. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35833454.
- 8- MAHESWARI N, Panda NB, Mahajan S, Luthra A, Pattnaik S, Bhatia N, Karthigeyan M, Kaloria N, Chauhan R, Soni S, Jangra K, Bhagat H. Ketofol as an Anesthetic Agent in Patients With Isolated Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective, Randomized Double-blind Controlled Trial. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2023 Jan 1;35(1):49-55. doi: 10.1097/ANA.0000000000000774. Epub 2021 May 13. PMID: 36745167.
- 9- Hart T, Maiuro RD, Fann JR, Vaccaro MJ, Chervoneva I. Predictors of Treatment Response to a Psychoeducational Intervention for Anger in Chronic Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2023 Spring;35(2):158-164. doi: 10.1176/appi.neuropsych.21110279. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35989575.
- 10- Muresanu DF, Florian S, Hömberg V, Matula C, von Steinbüchel N, Vos PE, von Wild K, Birle C, Muresanu I, Slavoaca D, Rosu OV, Strilciuc S, Vester J. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial. *Neurol Sci*. 2020 May;41(5):1171-1181. doi: 10.1007/s10072-019-04181-y. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31897941.
- 11- Ohtani Y, et al. Efficacy and safety of intravenous ketamine treatment in Japanese patients with treatment-resistant depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2024 Dec;78(12):765-775.
- 12- Su TP, Cheng LK, Tu PC, Chen LF, Lin WC, Li CT, Bai YM, Tsai SJ, Chen MH. Low-dose ketamine improved brain network integrity among patients with treatment-resistant depression and suicidal ideation. *Psychiatry Res*. 2025 Mar;345:116377.
- 13- Chen MH, et al. Effects of melancholic features on positive and negative suicidal ideation in patients with treatment-resistant depression and strong suicidal ideation receiving low-dose ketamine infusion. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2024 Jun;274(4):759-766.
- 14- Hess EM, Greenstein DK, Hutchinson OL, Zarate CA, Gould TD. Entactogen Effects of Ketamine: A Reverse-Translational Study. *Am J Psychiatry*. 2024 Sep;181(9):815-823.

- 15- McAllister-Williams RH, et al. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole in addition to mood stabilisers for patients with treatment-resistant bipolar depression (the PAX-BD study). *J Psychopharmacol.* 2025 Feb;39(2):106-120.
- 16- Wada M, et al. Effectiveness of sequential bilateral repetitive transcranial stimulation versus bilateral theta burst stimulation for patients with treatment-resistant depression (BEAT-D): A randomized non-inferiority clinical trial. *Brain Stimul.* 2025 Feb;18(1):25-33.
- 17- Moujaes F, Ji JL, Rahmati M, et al. Ketamine induces multiple individually distinct whole-brain functional connectivity signatures. *Elife.* 2024 Apr;13:841-73.
- 18- Fava M, et al. Efficacy and Safety of Esmethadone (REL-1017) in Patients With Major Depressive Disorder and Inadequate Response to Standard Antidepressants: A Phase 3 Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry.* 2024 Jun;85(3):152-65.
- 19- Ramli FF, Singh N, Emir UE, Villa LM, Waters S, Harmer CJ, Cowen PJ, Godlewska BR. Effects of ebselen addition on emotional processing and brain neurochemistry in depressed patients unresponsive to antidepressant medication. *Transl Psychiatry.* 2024 May;14(1):200.
- 20- Lin WC, Chen MH, Su TP, Li CT, Wu HJ, Tsai SJ, Bai YM, Mao WC, Tu PC. Effects of Low-Dose Ketamine Infusion on the Positive and Negative Domains of Hopelessness and Suicidal Thoughts. *J Clin Psychiatry.* 2024 Jul;85(3):152-57.
- 21- Zisook S, et al. Effect of next-step antidepressant treatment on suicidal ideation: findings from the VAST-D trial. *Psychol Med.* 2024 Apr;54(6):1172-1183.
- 22- Kavakbasi E, et al. Inflammation-stratified augmentation of vortioxetine with celecoxib: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in major depressive disorder. *J Neurochem.* 2024 Sep;168(9):1817-1825.
- 23- ESHKEVARI L, Sales M, Collins C, Totoraitis J, Donohue L, Bowman-Dalley C, Bregman B, Negro P, Gordon S, Estrada C. Efficacy of addition of the anti-inflammatory, IV glutathione to standard ketamine IV therapy in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2024 Jul;337:115-949.
- 24- GOODWIN GM, et al. Results From a Long-Term Observational Follow-Up Study of a Single Dose of Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2025 Mar 3;86(1):15449.