

ÓXIDO NITROSO COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA EM PSIQUIATRIA: EVIDÊNCIAS EM DEPRESSÃO RESISTENTE E IMPLICAÇÕES NEUROBIOLÓGICAS

NITROUS OXIDE AS A THERAPEUTIC STRATEGY IN PSYCHIATRY: EVIDENCE IN
TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION AND NEUROBIOLOGICAL IMPLICATIONS

Cristiane del Corso¹
Petrônio de Oliveira Brandão²
Diego Fernando Matias Oliva³
Guilherme Brêtas Guimarães⁴
Isadora Martinez Vilela⁵
Vinícius Bomfim Ferreira⁶
Marcos Macarini Maag⁷

RESUMO: O óxido nitroso (N₂O) é um agente com longa trajetória na medicina e cujo interesse em psiquiatria foi recentemente renovado a partir dos avanços na compreensão da fisiopatologia da depressão, em especial do papel do sistema glutamatérgico e dos receptores NMDA. A depressão resistente ao tratamento constitui um importante desafio clínico, motivando a investigação de estratégias terapêuticas de ação rápida, contexto no qual o N₂O emerge como alternativa promissora. O objetivo desta revisão foi sintetizar criticamente as evidências clínicas e experimentais sobre o uso do óxido nitroso em psiquiatria, com ênfase na depressão resistente e em suas implicações neurobiológicas. Foi realizada uma revisão de literatura com busca sistemática em bases de dados internacionais entre 2000 e 2025, utilizando descritores relacionados ao óxido nitroso, psiquiatria, depressão resistente e mecanismos neurobiológicos, incluindo estudos clínicos, experimentais e revisões relevantes. Os achados indicam que o N₂O, administrado em doses subanestésicas, apresenta efeito antidepressivo rápido em pacientes com depressão resistente, com perfil de segurança globalmente favorável, embora com variabilidade na magnitude e duração da resposta. Os mecanismos envolvidos parecem ser multifatoriais, abrangendo modulação dos receptores NMDA e AMPA, aumento de fatores neurotróficos, alterações de conectividade cerebral e interações com múltiplos sistemas neurotransmissores, sugerindo efeitos mediados por processos de neuroplasticidade. Conclui-se que o óxido nitroso representa uma estratégia terapêutica promissora, porém ainda experimental, cujo papel definitivo na prática psiquiátrica depende de estudos futuros mais robustos e padronizados.

Palavras-chave: Óxido nitroso. Depressão resistente. Psiquiatria. Receptores NMDA. Neuroplasticidade.

¹Doutora em Fisiologia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR).

²Especialista em Medicina de Família e Comunidade, Universidade Federal de Rondônia (UNIR).

³Especialista em Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

⁴Especialista em Psiquiatria, Universidade Federal Fluminense (UFF)

⁵Graduada em Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG).

⁶Graduando em Medicina, Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

⁷Graduando em Medicina, UniSul – Pedra Branca.

INTRODUÇÃO

O óxido nitroso (N_2O) é um gás incolor, inodoro e não inflamável cuja trajetória científica e clínica se estende por mais de dois séculos, atravessando diferentes campos da medicina e despertando interesse recorrente por seus efeitos fisiológicos e psicotrópicos. Sintetizado no final do século XVIII, o N_2O teve suas propriedades descritas de forma sistemática por Sir Humphry Davy, que em 1800 documentou não apenas suas características físico-químicas, mas também efeitos subjetivos como euforia, alterações perceptivas e mudanças transitórias no estado de consciência, observações que constituem os primeiros registros de seus impactos neuropsíquicos (Gillman, 2019). Esses relatos, inicialmente associados a demonstrações públicas de caráter recreativo entre a aristocracia britânica, já indicavam a capacidade do gás de modular o humor e a experiência subjetiva, antecipando questionamentos sobre seu potencial terapêutico em contextos neuropsiquiátricos (Lew et al., 2018).

A incorporação do N_2O à prática médica consolidou-se a partir de 1844, quando Horace Wells demonstrou seu uso como agente anestésico em procedimentos odontológicos, evento considerado um marco na história da anestesiologia moderna. A partir desse período, o N_2O passou a integrar de forma consistente o arsenal anestésico, sendo reconhecido como um agente de baixa potência anestésica, porém com perfil de segurança favorável e ampla aplicabilidade clínica (Lew et al., 2018). Seu rápido início e término de ação, aliados à ausência de metabolismo sistêmico significativo, favoreceram sua utilização tanto para analgesia e sedação em doses subanestésicas quanto como componente da anestesia geral balanceada, incluindo em populações vulneráveis como gestantes, crianças, idosos e pacientes com comprometimento hepático ou renal (Gillman, 2022).

Paralelamente ao uso médico consolidado, o N_2O manteve uma relação historicamente ambígua com o uso recreativo. Seus efeitos subjetivos, caracterizados por euforia, relaxamento, alterações perceptivas e experiências dissociativas leves, contribuíram para sua disseminação fora do ambiente clínico, especialmente em contextos socioculturais com regulamentação permissiva (Allan et al., 2022). Embora por longos períodos esse uso tenha sido percebido como relativamente inofensivo, evidências contemporâneas demonstram aumento significativo da prevalência de consumo recreativo, acompanhado de maior reconhecimento de efeitos adversos associados ao uso repetido ou abusivo, incluindo neurotoxicidade relacionada à deficiência

funcional de vitamina B₁₂, alterações neurológicas e risco de dependência psicológica (Brunt et al., 2022).

No campo da psiquiatria, o interesse pelo N₂O ressurgiu de maneira mais estruturada a partir de observações clínicas de melhora transitória do humor e redução da ansiedade após sua administração, fenômenos relatados de forma intermitente ao longo do século XX (Gillman, 2019). Contudo, foi somente com os avanços recentes da neurociência e a melhor compreensão da fisiopatologia dos transtornos do humor que o N₂O passou a ser investigado sistematicamente como potencial intervenção terapêutica. Esse movimento está diretamente associado ao reconhecimento do papel central do sistema glutamatérgico, particularmente da modulação dos receptores NMDA, na depressão maior, bem como à demonstração do efeito antidepressivo rápido da cetamina, fármaco com propriedades farmacológicas parcialmente sobrepostas às do N₂O (Kalmöe et al., 2020; Nagele et al., 2018).

A depressão resistente ao tratamento representa um desafio clínico de grande magnitude, associando-se a elevada morbidade, prejuízo funcional significativo e aumento do risco de suicídio. Apesar da ampla disponibilidade de antidepressivos convencionais, uma proporção substancial de pacientes não alcança resposta adequada, o que tem impulsionado a busca por estratégias de ação rápida e mecanismos de ação inovadores (Wan et al., 2021). Nesse contexto, ensaios clínicos controlados demonstraram que a administração inalatória de N₂O pode induzir reduções rápidas e clinicamente relevantes dos sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente, com efeitos observados horas após a exposição e perfil de segurança aceitável em ambientes controlados (Nagele et al., 2015; Nagele et al., 2021; Yan et al., 2022).

Do ponto de vista neurobiológico, o N₂O apresenta um mecanismo de ação complexo e multifatorial. Além da antagonização funcional dos receptores NMDA, o gás interage com sistemas opioides endógenos, contribuindo para efeitos analgésicos e moduladores do humor, mecanismo também implicado em suas propriedades antidepressivas (Gillman, 2021). Evidências adicionais sugerem envolvimento de vias serotoninérgicas, GABAérgicas e nitrérgicas, bem como alterações na perfusão cerebral e na conectividade funcional de redes neurais associadas ao processamento emocional, observadas por meio de técnicas de neuroimagem e eletroencefalografia (Shao et al., 2023; Kim et al., 2023). A convergência dessas ações sustenta a hipótese de que os efeitos terapêuticos do N₂O estejam relacionados à indução de processos de neuroplasticidade sináptica, alinhando-se aos modelos contemporâneos de antidepressivos de ação rápida (Quach et al., 2022).

Apesar do crescente corpo de evidências, o uso do N₂O em psiquiatria permanece restrito majoritariamente ao contexto de pesquisa clínica. Permanecem em aberto questões fundamentais relacionadas à definição de esquemas ideais de administração, durabilidade dos efeitos antidepressivos, fatores preditores de resposta e riscos associados ao uso repetido (Liu et al., 2022; Gill et al., 2025). Além disso, embora a maior parte dos estudos concentre-se na depressão resistente ao tratamento, investigações recentes sugerem possíveis aplicações em outros transtornos psiquiátricos, incluindo depressão bipolar e condições associadas a memórias traumáticas, ampliando o interesse científico pela substância (Das et al., 2016; Kim et al., 2023).

Diante desse panorama, o presente artigo propõe uma revisão crítica das evidências disponíveis sobre o uso do óxido nitroso como estratégia terapêutica em psiquiatria, com ênfase nos transtornos depressivos resistentes ao tratamento. Ao integrar dados históricos, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e achados neurobiológicos, busca-se oferecer uma compreensão abrangente do potencial terapêutico do N₂O, bem como identificar lacunas relevantes que orientem futuras investigações nesse campo emergente da psicofarmacologia.

METODOLOGIA

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistemática nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, PsycINFO, Embase, Cochrane Library e SciELO, por serem reconhecidas como fontes relevantes para pesquisas nas áreas de psiquiatria, neurociências, farmacologia e saúde mental. Adicionalmente, foi realizada busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados, com o objetivo de identificar estudos potencialmente relevantes não recuperados na busca eletrônica inicial. O período de publicação considerado compreendeu estudos publicados entre 2000 e 2025, intervalo escolhido por abranger tanto o ressurgimento do interesse científico pelo óxido nitroso em psiquiatria quanto os avanços contemporâneos relacionados à modulação glutamatérgica e aos antidepressivos de ação rápida.

A estratégia de busca utilizou descritores controlados e termos livres, combinados por meio de operadores booleanos, adaptados às especificidades de cada base de dados. Foram empregados termos como “*nitrous oxide*”, “*N₂O*”, “*psychiatry*”, “*depression*”, “*treatment-resistant depression*”, “*mood disorders*”, “*neurobiology*”, “*NMDA receptor*”, “*glutamatergic system*”, “*antidepressant effect*” e “*substance use disorders*”. As combinações seguiram estruturas do tipo:

(“nitrous oxide” OR “N₂O”) AND (“depression” OR “treatment-resistant depression” OR “mood disorders”) AND (“psychiatry” OR “neurobiology” OR “NMDA receptor”), bem como estratégias ampliadas para captar estudos sobre segurança, mecanismos de ação e aplicações clínicas além dos transtornos depressivos. Não foram aplicados filtros automáticos de desenho de estudo na etapa inicial, a fim de maximizar a sensibilidade da busca.

Foram definidos como critérios de inclusão: estudos publicados em inglês, português ou espanhol; pesquisas envolvendo seres humanos ou modelos experimentais relevantes para a compreensão dos mecanismos neurobiológicos do óxido nítrico; ensaios clínicos avaliando eficácia, segurança ou desfechos neuropsiquiátricos; estudos observacionais e experimentais relacionados à depressão resistente, transtornos do humor, transtornos por uso de substâncias ou outros quadros psiquiátricos; além de revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas consideradas fundamentais para contextualização histórica, farmacológica e mecanística do tema. Também foram incluídos estudos que abordassem efeitos adversos, potencial de abuso e toxicidade, desde que relacionados ao uso do óxido nítrico em contextos clínicos ou experimentais relevantes.

Os critérios de exclusão compreenderam estudos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo, relatos puramente anedóticos sem fundamentação metodológica mínima, artigos cujo foco principal não estivesse relacionado ao uso do óxido nítrico em contextos psiquiátricos ou neurobiológicos, bem como estudos nos quais o N₂O fosse abordado exclusivamente em cenários odontológicos ou anestésicos sem implicações para a saúde mental. Também foram excluídos trabalhos com descrição metodológica insuficiente ou resultados incompatíveis com os objetivos da presente revisão.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em etapas sequenciais. Inicialmente, realizou-se a triagem dos títulos e resumos para avaliação de relevância temática. Em seguida, os textos potencialmente elegíveis foram analisados na íntegra, aplicando-se rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. A seleção final resultou em um conjunto de estudos que contemplam diferentes níveis de evidência, refletindo a diversidade metodológica do campo e permitindo uma análise integrada dos achados.

A extração dos dados foi conduzida de forma padronizada, contemplando informações como ano de publicação, delineamento do estudo, características da amostra, contexto clínico ou experimental, protocolo de administração do óxido nítrico, desfechos avaliados, principais resultados, limitações metodológicas e implicações clínicas ou neurobiológicas. A análise dos

dados teve caráter qualitativo e interpretativo, com organização temática dos resultados, permitindo a articulação entre evidências clínicas, mecanismos neurobiológicos propostos, perfil de segurança e aplicações emergentes do N₂O em psiquiatria.

Embora não tenha sido realizada uma avaliação formal de risco de viés com ferramentas padronizadas, os estudos incluídos foram analisados criticamente quanto à qualidade metodológica, tamanho amostral, desenho do estudo, consistência dos resultados e coerência com o corpo de evidências existente. As limitações inerentes à revisão narrativa, como potencial viés de seleção e heterogeneidade dos estudos, foram consideradas na interpretação dos achados. Essa abordagem metodológica buscou assegurar uma síntese abrangente, crítica e coerente da literatura disponível, alinhada ao objetivo de discutir o papel do óxido nitroso como estratégia terapêutica em psiquiatria e suas implicações neurobiológicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O óxido nitroso (N₂O) passou a ser explorado na psiquiatria a partir da década de 1920, quando observações iniciais indicaram melhora transitória do humor em alguns pacientes com depressão após sua administração em altas doses por curtos períodos, sem efeitos consistentes sobre quadros psicóticos (Gillman, 2019; Lew et al., 2018). Nas décadas seguintes, o N₂O foi investigado em diferentes transtornos psiquiátricos, incluindo esquizofrenia, psicose maníaco-depressiva, ansiedade e dependência de substâncias, além de seu uso como ferramenta auxiliar em abordagens psicoterápicas, período em que predominava a hipótese de que seus efeitos estariam relacionados à hipóxia induzida pela inalação do gás (Gillman, 2019). A partir dos anos 1940, passaram a ser descritos efeitos psicoativos mais duradouros, como sensação de bem-estar, melhora do sono e maior acesso a conteúdos emocionais, o que favoreceu o uso de doses subanestésicas e a proposição de mecanismos de ação adicionais (Lew et al., 2018; Gillman, 2021). O interesse pelo N₂O foi retomado na década de 1970, com a utilização de misturas contendo oxigênio e com foco em transtornos relacionados ao uso de substâncias, esquizofrenia, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, além de quadros depressivos e ansiosos, apresentando resultados variáveis, porém frequentemente positivos (Gillman, 2019). Em paralelo, suas propriedades ansiolíticas e relaxantes foram amplamente empregadas em contextos anestésicos, motivando investigações em transtornos de ansiedade crônicos e fobias associadas a procedimentos médicos (Lew et al., 2018). Após novo período de menor interesse no final do século XX, a partir de 2010 o N₂O voltou a ser investigado com maior ênfase nos

transtornos do humor, especialmente na depressão resistente ao tratamento, impulsionado por analogias com a cetamina (Nagele et al., 2015; Kalmøe et al., 2020; Quach et al., 2022). Apesar de sua longa história de uso, os mecanismos neuropsiquiátricos do N₂O permanecem parcialmente esclarecidos, e sua aplicação clínica em psiquiatria segue restrita ao contexto de pesquisa (Liu et al., 2022; Gill et al., 2025).

Administração do Óxido Nitroso, Monitorização Clínica e Perfil de Segurança

Os estudos clínicos contemporâneos que investigam o uso do óxido nitroso (N₂O) em contextos neuropsiquiátricos têm adotado predominantemente a administração de uma mistura equimolar contendo 50% de N₂O e 50% de oxigênio, embora ainda não exista consenso formal quanto à padronização ideal de concentração, frequência ou duração das sessões terapêuticas. Essa estratégia deriva, em parte, da experiência acumulada em contextos anestésicos e odontológicos, bem como de ensaios clínicos iniciais em transtornos do humor, nos quais tal proporção demonstrou boa tolerabilidade e viabilidade clínica (Nagele et al., 2015; Nagele et al., 2018; Guimarães et al., 2021). Nessa concentração, o N₂O tem sido associado a um perfil de segurança favorável, com baixa probabilidade de sedação profunda ou de alterações hemodinâmicas e respiratórias clinicamente relevantes, reforçando seu potencial uso em ambientes não anestésicos (Lew et al., 2018; Liu et al., 2022). Ainda assim, permanece em debate a necessidade de individualização da dose, considerando-se a variabilidade interindividual da resposta clínica e a possibilidade de reduzir efeitos adversos associados a esquemas fixos de administração, questão que tem sido discutida especialmente em revisões conceituais recentes sobre sua aplicação em psiquiatria (Gillman, 2022).

A análise de dados provenientes do uso anestésico do N₂O indica que a prevalência global de eventos adversos é relativamente baixa, estimada em torno de 4,4%, com predomínio de manifestações leves e autolimitadas, enquanto eventos graves permanecem raros (Lew et al., 2018). Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados incluem aumento paradoxal da ansiedade, episódios de pânico, desconforto emocional, tontura, sonolência leve, cefaleia, taquicardia, náuseas e vômitos, sintomas que, em geral, apresentam resolução espontânea pouco tempo após a interrupção da administração (Liu et al., 2022). Quando comparado a outros agentes de ação rápida utilizados em psiquiatria, como a cetamina, o N₂O tende a induzir alterações menos intensas do estado mental, com baixa incidência de fenômenos dissociativos, alucinações ou delírios, característica que pode representar uma vantagem clínica em

determinados perfis de pacientes (Kalmøe et al., 2020; Quach et al., 2022). De modo geral, os efeitos adversos cessam rapidamente após o término da inalação, e a suspensão imediata do fornecimento do gás é suficiente para reversão dos sintomas em poucos minutos, independentemente do tempo total de exposição (Lew et al., 2018).

Em contraste com o uso terapêutico controlado, a exposição repetida ou prolongada ao N_2O , especialmente em contextos não médicos ou recreativos, tem sido associada à inativação da cianocobalamina (vitamina B_{12}) e da enzima metionina-sintase, mecanismo central implicado em sua neurotoxicidade (Brunt et al., 2022). Esse processo pode resultar em manifestações neurológicas variadas, incluindo alterações do estado mental, distúrbios vestibulares e quadros desmielinizantes periféricos, como ataxia de marcha, parestesias, paresias ou paraplegia, espasticidade de membros inferiores e, em casos mais graves, degeneração combinada subaguda da medula espinal, potencialmente fatal (Brunt et al., 2022; Allan et al., 2022). Alterações metabólicas associadas a esse mecanismo incluem anemia megaloblástica e hiper-homocisteinemia, particularmente em indivíduos com fatores predisponentes, como deficiência prévia de vitamina B_{12} , etilismo crônico, desnutrição ou distúrbios do metabolismo do ácido fólico (Brunt et al., 2022). Além disso, alterações cognitivas persistentes, estados confusionais e sintomas psiquiátricos descritos em usuários crônicos parecem não estar exclusivamente relacionados à disfunção do metabolismo da vitamina B_{12} , sugerindo a participação de mecanismos neurotóxicos adicionais ainda não completamente elucidados (Allan et al., 2022).

No que diz respeito ao potencial de abuso, o N_2O foi historicamente considerado uma substância com baixo risco nesse aspecto; entretanto, evidências mais recentes apontam para a existência de padrões de uso episódico intenso, desenvolvimento de tolerância e consumo repetido em determinados contextos, ainda que sem a presença consistente de sintomas físicos de abstinência ou comportamentos marcados de craving (Allan et al., 2022; Walsh et al., 2016). Esses achados contribuíram para sua inclusão, no DSM-5, na categoria de transtornos relacionados ao uso de outras substâncias. Embora o uso abusivo represente uma preocupação relevante em alguns países, especialmente onde o acesso ao N_2O ocorre fora do ambiente hospitalar, esse cenário parece menos expressivo no Brasil, possivelmente em função das restrições de disponibilidade e da escassez de dados epidemiológicos que indiquem elevada incidência ou prevalência de uso recreativo da substância na população geral (Allan et al., 2022).

Mecanismos Neurobiológicos Potenciais do Óxido Nitroso e Implicações Terapêuticas

O óxido nitroso (N_2O) tem sido predominantemente investigado em quadros depressivos, cujos efeitos psicofarmacológicos são frequentemente comparados aos da cetamina, em razão da capacidade de ambas as substâncias induzirem respostas terapêuticas rápidas e relativamente sustentadas (Nagele et al., 2015; Guimarães et al., 2021; Gill et al., 2025). O N_2O atua na modulação de múltiplas vias de sinalização no sistema nervoso central, embora a contribuição específica de cada uma ainda não esteja completamente esclarecida (Liu et al., 2022; Gillman, 2019). Entre os mecanismos mais consistentemente descritos, destaca-se sua ação sobre o sistema glutamatérgico, particularmente por meio da inibição não competitiva e parcial dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) em doses subanestésicas (Kalmoe et al., 2020; Gillman, 2021). Considerando o envolvimento dos receptores NMDA na fisiopatologia dos transtornos depressivos, essa interação fornece uma base plausível para os efeitos antidepressivos observados, embora isoladamente não seja suficiente para explicar a magnitude e a duração das respostas clínicas associadas ao N_2O (Nagele et al., 2018).

A limitação explicativa da antagonização NMDA torna-se evidente ao se observar que outros antagonistas fracos desses receptores, como memantina, dextrometorfano e amantadina, não demonstram efeitos antidepressivos consistentes, sugerindo que a ação do N_2O envolve mecanismos adicionais e interações sinérgicas entre diferentes sistemas neuroquímicos (Gillman, 2019; Kalmoe et al., 2020). Nesse contexto, a comparação com a cetamina contribui para ilustrar a complexidade dessas interações, uma vez que, além do bloqueio NMDA, há evidências de aumento da liberação de glutamato e ativação sustentada dos receptores AMPA, distribuídos em regiões corticais e subcorticais relacionadas ao processamento emocional e cognitivo (Kalmoe et al., 2020; Gillman, 2022). A ativação conjunta dos receptores NMDA e AMPA está associada ao aumento da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e à modulação do receptor TrkB, processos diretamente relacionados a alterações sinápticas de longo prazo e à neuroplasticidade, considerada um dos principais substratos dos efeitos terapêuticos rápidos observados (Guimarães et al., 2021; Desmidt et al., 2021).

No caso específico do N_2O , há indícios de que o gás também exerça influência sobre outros componentes do sistema glutamatérgico, incluindo a modulação da liberação de glutamato e a inibição discreta dos receptores AMPA e cainato (Kalmoe et al., 2020; Liu et al.,

2022). Embora a integração funcional desses alvos ainda não esteja claramente definida, a persistência dos efeitos terapêuticos além da presença da substância no organismo sugere um papel relevante da neuroplasticidade. Estudos de neuroimagem funcional em indivíduos saudáveis demonstraram aumento da conectividade em redes neurais, particularmente na rede frontoparietal dorsal, no sulco calcarino bilateral e em conexões entre regiões visuais e áreas frontoparietais, bem como alterações na rede de modo padrão (Shao et al., 2023; Quach et al., 2022). Essas modificações incluem aumento da atividade no córtex occipital e no córtex cingulado anterior, associado à redução da atividade no córtex cingulado posterior, hipocampo, amígdala e regiões para-hipocâmpais. Em indivíduos com depressão, achados semelhantes foram observados por meio de ressonância magnética funcional, com aumento expressivo da conectividade neural, especialmente no córtex cingulado anterior, além de alterações eletroencefalográficas compatíveis com maior integração funcional de regiões frontais durante tarefas de processamento emocional (Yan et al., 2022; Kim et al., 2023), reforçando a proximidade entre os efeitos do N₂O e da cetamina.

Além do sistema glutamatérgico, outros sistemas neuronais parecem contribuir para os efeitos do N₂O. Evidências indicam interação com o sistema opioide, sobretudo por meio dos receptores κ e μ , associação que pode estar relacionada tanto aos efeitos antidepressivos quanto à modulação de sintomas associados à abstinência de substâncias (Gillman, 2021; Walsh et al., 2016). Interações com o sistema serotoninérgico, mediadas por receptores 5-HT_{3A}, também foram descritas e podem contribuir para os efeitos ansiolíticos e antidepressivos observados (DAS et al., 2016; DAS et al., 2018). Adicionalmente, estudos sobre perfusão cerebral demonstraram aumento do fluxo sanguíneo cerebral imediatamente após a administração do N₂O, revertendo estados de hipoperfusão pré-frontal associados à depressão, sendo que padrões específicos de perfusão no córtex cingulado anterior e no córtex pré-frontal ventral parecem predizer melhor resposta terapêutica (Nagele et al., 2021; Shao et al., 2023).

O N₂O também apresenta ações sobre outros sistemas neuroquímicos, incluindo modulação discreta dos receptores GABAA e GABAC, ativação de receptores α -adrenérgicos no tronco encefálico e na medula espinal, ativação de receptores nicotínicos de acetilcolina e interferência em canais iônicos, como a inibição de canais de cálcio tipo T e de canais de potássio TREK-1 (Gillman, 2019; Liu et al., 2022). Destaca-se ainda sua interação com o sistema nitrérgico, modulando a liberação de óxido nítrico, molécula envolvida na regulação de diversos neurotransmissores e processos relacionados à neuroplasticidade (Kalmoe et al., 2020; Gillman,

2022). Essas múltiplas ações sustentam a hipótese de que os efeitos terapêuticos do N₂O resultam de uma combinação de mecanismos convergentes, mais do que de uma via isolada (Gillman, 2019; Nagele et al., 2015).

De modo geral, apesar do crescente interesse, a relação entre o N₂O e as vias de sinalização cerebral permanece apenas parcialmente compreendida, com grande parte das evidências derivada de estudos pré-clínicos ou experimentais (Gillman, 2019; Liu et al., 2022; Kalmoe et al., 2020). Os mecanismos responsáveis por sua ação antidepressiva ainda não estão plenamente definidos, e muitas das associações descritas permanecem de natureza hipotética. Ainda assim, a ação anti-NMDA e a modulação ampla de sistemas neuroquímicos relevantes ampliam o interesse pelo N₂O para além dos transtornos depressivos, considerando o envolvimento desses receptores e vias na fisiopatologia de condições como transtornos ansiosos, transtorno de estresse pós-traumático, dependência química, esquizofrenia, doença de Alzheimer, epilepsia e doença de Parkinson, em consonância com relatos históricos de seu uso em contextos neurológicos ao longo de quase um século (Gillman, 2019; Lew et al., 2018; Allan et al., 2022).

Evidências Clínicas do Uso do Óxido Nitroso em Transtornos Depressivos

Apesar de a investigação do óxido nitroso (N₂O) em psiquiatria remontar a mais de um século, a interpretação de seus resultados exige cautela, sobretudo em relação aos estudos mais antigos, conduzidos em contextos históricos nos quais os conceitos diagnósticos, os critérios de desfecho e os padrões metodológicos diferiam substancialmente dos atuais. A psiquiatria passou por transformações profundas ao longo do século XX, com o desenvolvimento de sistemas diagnósticos padronizados, maior rigor metodológico e consolidação da medicina baseada em evidências. Nesse cenário, estudos clássicos publicados entre as décadas de 1920 e 1980 oferecem contribuições históricas importantes para a compreensão do N₂O, mas apresentam limitações inerentes à época (Gillman, 2019). Em contraste, ensaios clínicos conduzidos na última década permitem uma análise mais consistente de sua eficácia e segurança, especialmente em transtornos do humor, à luz de delineamentos controlados e critérios contemporâneos de avaliação clínica (Guimarães et al., 2021; Nagele et al., 2015).

As primeiras investigações sistemáticas do N₂O em quadros depressivos tiveram início em 1928, quando Julius Zádor administrou doses anestésicas do gás por curtos períodos em pacientes com depressão e esquizofrenia, observando melhora do humor especialmente em

indivíduos com episódios depressivos reativos, em comparação aos casos de depressão endógena (Gillman, 2019). Nas décadas seguintes, o N₂O foi explorado em diferentes aplicações clínicas, incluindo seu uso como agente anestésico em eletroconvulsoterapia, contexto no qual demonstrou potencial aumento da eficácia do procedimento quando comparado a alguns anestésicos da época, embora com desempenho inferior a estratégias posteriormente consolidadas (Lew et al., 2018). A partir da década de 1980, o interesse voltou-se para populações com dependência química, nas quais o N₂O foi associado à redução de sintomas depressivos durante a abstinência, bem como à diminuição da necessidade de sedativos, além de observações favoráveis em quadros de depressão reativa e ansiedade crônica (Walsh et al., 2016; Das et al., 2018).

O interesse contemporâneo pelo N₂O em transtornos depressivos foi renovado a partir do reconhecimento do papel dos receptores NMDA na fisiopatologia da depressão e do efeito antidepressivo rápido da cetamina (Kalmoe et al., 2020; Wan et al., 2021). Nesse contexto, o primeiro ensaio clínico moderno especificamente desenhado para avaliar o N₂O em transtorno depressivo maior resistente ao tratamento foi publicado em 2015. Nesse estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, pacientes com depressão grave, de longa duração e refratária a múltiplas intervenções farmacológicas apresentaram melhora significativa dos sintomas após uma única sessão de inalação de N₂O, com efeitos detectáveis em poucas horas e sustentados, em alguns casos, por até uma semana. Observou-se ainda resposta mais pronunciada em domínios específicos, como ideação suicida, humor deprimido, culpa e ansiedade psíquica, sugerindo um perfil sintomatológico particularmente sensível à intervenção (Nagele et al., 2015; Desmidt et al., 2021).

Ensaio subsequentes ampliaram essas observações ao avaliar esquemas de administração repetida. Um estudo publicado em 2021 demonstrou efeito cumulativo do N₂O em pacientes com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento, com aumento progressivo das taxas de resposta e remissão ao longo de sessões semanais, resultados significativamente superiores aos observados no grupo placebo (Nagele et al., 2021). No mesmo período, um ensaio comparando concentrações de 25% e 50% de N₂O indicou que ambas foram eficazes na redução dos sintomas depressivos, com resposta rápida e sustentada ao longo de meses, embora a concentração mais elevada estivesse associada a maior incidência de efeitos adversos, levantando a hipótese de uma relação dose-resposta relevante para a prática clínica (Guimarães et al., 2021; Gillman, 2022).

Por outro lado, estudos com delineamentos distintos e amostras maiores introduziram resultados mais heterogêneos. Um ensaio conduzido na China, utilizando grupos paralelos em vez de desenho cruzado, demonstrou superioridade do N₂O em relação ao placebo nas primeiras 24 horas após a administração, porém sem diferenças significativas entre os grupos após uma e duas semanas, além de taxas de resposta globalmente inferiores às observadas em estudos anteriores (Yan et al., 2022; Quach et al., 2022). Esses achados sugerem que fatores metodológicos, características da amostra, estratégias de manutenção do tratamento antidepressivo concomitante e variáveis culturais podem influenciar de forma substancial os desfechos clínicos observados. Estudos mais recentes, publicados até 2023, voltaram a demonstrar superioridade do N₂O em relação ao placebo, reforçando a existência de um efeito antidepressivo rápido, ainda que com variabilidade na magnitude e duração da resposta (Gill, 2025; Shao et al., 2023).

O uso do N₂O também foi explorado em episódios depressivos no contexto do transtorno bipolar. Nesse cenário, ensaios clínicos indicaram melhora sintomática imediata após a administração do gás, porém sem manutenção do efeito antidepressivo após 24 horas, quando comparado a placebo ativo (Kim et al., 2023). A utilização de concentrações mais baixas e tempos reduzidos de exposição foi justificada pela preocupação com a indução de sintomas maníacos ou psicóticos, o que pode, em parte, explicar a menor persistência do efeito terapêutico observada nesse subgrupo de pacientes (Gillman, 2022).

De forma geral, os resultados dos ensaios clínicos disponíveis sugerem que o N₂O apresenta efeito antidepressivo rápido e, em determinados contextos, sustentado, especialmente em pacientes com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. No entanto, a heterogeneidade metodológica, as diferenças nos protocolos de administração e as variações nos perfis das amostras limitam a generalização dos achados. A existência de ensaios clínicos em andamento, com amostras maiores e avaliação sistemática de diferentes concentrações, durações e esquemas de tratamento, tende a fortalecer a base de evidências nos próximos anos, permitindo melhor definição do papel do N₂O no manejo clínico dos transtornos depressivos (Liu et al., 2022; Nagele et al., 2018).

Aplicações do Óxido Nitroso Além dos Transtornos Depressivos: Evidências Emergentes e Perspectivas Clínicas

Além dos transtornos depressivos, o óxido nitroso (N_2O) vem sendo investigado, de forma ainda incipiente, em outros quadros psicopatológicos, com resultados preliminares que sugerem potenciais aplicações clínicas adicionais. Em um ensaio clínico randomizado conduzido em 2016, a administração de N_2O em voluntários saudáveis, submetidos a um modelo experimental de estresse pós-traumático, esteve associada à redução de pensamentos intrusivos em comparação ao placebo, sugerindo interferência do gás nos processos de consolidação de memória e potencial utilidade terapêutica em transtorno de estresse pós-traumático (Das et al., 2016). Resultados provenientes de modelos animais também indicaram efeito analgésico superior ao da gabapentina em dor neuropática, com alívio sustentado, ampliando o interesse pelo N_2O em condições caracterizadas pela interação entre dor crônica e sofrimento psíquico (Brunt et al., 2022). Adicionalmente, há ensaios clínicos em andamento avaliando o N_2O em transtorno bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático e ideação suicida, refletindo a expansão do escopo de investigação dessa substância em psiquiatria (Liu et al., 2022; Quach et al., 2022).

No contexto dos transtornos por uso de substâncias psicoativas, o N_2O passou a ser empregado de forma mais sistemática a partir da década de 1980, especialmente no manejo de síndromes de abstinência de álcool e opioides. Relatos clínicos e ensaios controlados iniciais demonstraram melhora rápida e sustentada dos sintomas de abstinência, redução do craving, menor necessidade de ansiolíticos e sedativos, e diminuição do tempo de internação hospitalar (Gillman, 2019; Walsh et al., 2016). Destaca-se a contribuição de Gillman, que conduziu estudos controlados por placebo, sugerindo que o N_2O poderia ser superior aos benzodiazepínicos no alívio dos sintomas da síndrome de abstinência alcoólica e potencialmente eficaz em abstinência de outras substâncias, como cocaína, cannabis, opioides e tabaco (Gillman, 2021; Gillman, 2022). Esses achados reforçaram a hipótese de que a modulação dos receptores NMDA exerce papel central na atenuação dos sintomas de abstinência e na redução da necessidade de sedação farmacológica adicional (Kalmoe et al., 2020; Nagele et al., 2018).

Entretanto, nas últimas décadas, o avanço da pesquisa clínica com N_2O em dependência química tem sido relativamente limitado, e os resultados recentes são heterogêneos. Estudos investigando a interferência do N_2O na consolidação de memórias associadas ao consumo de álcool demonstraram efeitos modestos, sugerindo benefício restrito ou dependente de

características específicas da amostra (Das et al., 2018; Yoon et al., 2016). Observações em indivíduos com histórico familiar de alcoolismo indicaram padrões de resposta distintos após a administração de N_2O , em consonância com dados obtidos com cetamina e memantina, levantando a hipótese de que diferenças genéticas na função dos receptores NMDA podem influenciar a vulnerabilidade ao desenvolvimento de transtornos por uso de álcool (Yoon et al., 2016; Nagele et al., 2015). Por outro lado, estudos que avaliaram desfechos específicos, como a qualidade do sono durante a abstinência alcoólica, não demonstraram superioridade do N_2O em relação ao placebo, contrastando com relatos clínicos anteriores (Gillman, 2019; Allan et al., 2022).

De forma integrada, os dados disponíveis sugerem que o N_2O pode representar uma estratégia potencialmente útil no manejo de transtornos por uso de substâncias, especialmente na abstinência, embora as evidências atuais ainda sejam insuficientes para conclusões definitivas. A heterogeneidade dos resultados e a escassez de ensaios clínicos recentes limitam a extrapolação para a prática clínica. Considerando os achados promissores observados com a cetamina em dependência química e a similaridade farmacológica entre essas substâncias, permanece plausível que estudos futuros, com delineamentos mais robustos, possam esclarecer o papel do N_2O nesse cenário e definir com maior precisão suas indicações terapêuticas além dos transtornos depressivos (Kalmoe et al., 2020; Liu et al., 2022; Nagele et al., 2018).

CONCLUSÃO

A presente revisão de literatura evidencia que o óxido nitroso (N_2O), apesar de historicamente associado ao campo da anestesiologia e ao uso recreativo, emergiu nas últimas décadas como uma estratégia terapêutica potencialmente relevante em psiquiatria, especialmente no contexto da depressão resistente ao tratamento. A trajetória histórica do N_2O demonstra ciclos recorrentes de interesse científico, inicialmente sustentados por observações clínicas empíricas e, mais recentemente, impulsionados por avanços na compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes aos transtornos do humor e pelo reconhecimento do papel central do sistema glutamatérgico na fisiopatologia da depressão. Nesse cenário contemporâneo, o N_2O passou a ser reavaliado à luz de delineamentos metodológicos mais rigorosos, permitindo uma análise mais consistente de sua eficácia e segurança.

Os dados clínicos disponíveis indicam que o N_2O apresenta um efeito antidepressivo rápido, observado poucas horas após a administração, com potencial sustentação ao longo de

dias ou semanas em parte dos pacientes, particularmente naqueles com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Embora a magnitude e a duração da resposta variem entre os estudos, os resultados convergem para a existência de um efeito clínico superior ao placebo em ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados, sobretudo quando utilizados esquemas de administração repetida. Esses achados posicionam o N₂O como uma alternativa promissora dentro do conjunto de intervenções de ação rápida em psiquiatria, compartilhando semelhanças farmacodinâmicas e clínicas com a cetamina, porém com perfil dissociativo aparentemente mais brando.

Do ponto de vista da segurança, a literatura sugere que a administração do N₂O em doses subanestésicas, especialmente em misturas equimolares com oxigênio, apresenta perfil favorável, com baixa incidência de eventos adversos graves e efeitos colaterais predominantemente leves, transitórios e rapidamente reversíveis após a interrupção da inalação. Ainda assim, a revisão ressalta a necessidade de cautela quanto ao uso repetido ou prolongado, em especial fora de contextos terapêuticos controlados, devido ao risco de inativação da vitamina B₁₂, neurotoxicidade e alterações metabólicas potencialmente graves. O reconhecimento do potencial de abuso, embora inferior ao de outras substâncias psicoativas, reforça a importância de monitorização clínica adequada e de restrições regulatórias, sobretudo em países onde o acesso ao N₂O é facilitado.

16

No campo dos mecanismos neurobiológicos, os achados analisados sustentam a hipótese de que os efeitos terapêuticos do N₂O não podem ser atribuídos exclusivamente à antagonização dos receptores NMDA. A modulação integrada de múltiplos sistemas, incluindo receptores AMPA, vias relacionadas ao BDNF e à neuroplasticidade, sistemas opioide e serotoninérgico, perfusão cerebral e conectividade funcional de redes neurais envolvidas no processamento emocional e cognitivo, aponta para uma ação complexa e multifatorial. Essa convergência de mecanismos reforça o conceito de que intervenções capazes de induzir rápida reorganização sináptica e funcional podem desempenhar papel central no tratamento de transtornos psiquiátricos refratários.

Além da depressão, as evidências emergentes sugerem possíveis aplicações do N₂O em outros quadros psicopatológicos, como transtorno de estresse pós-traumático, dor neuropática com impacto emocional significativo e transtornos por uso de substâncias, especialmente no manejo de síndromes de abstinência. Contudo, nesses contextos, os dados permanecem escassos e heterogêneos, derivados em grande parte de estudos antigos, modelos experimentais

ou ensaios clínicos de pequena escala, o que limita conclusões definitivas e impede recomendações clínicas amplas no momento atual.

O óxido nitroso desponta como uma estratégia terapêutica inovadora e biologicamente plausível em psiquiatria, com evidências mais consistentes no tratamento da depressão resistente. No entanto, lacunas importantes persistem quanto à padronização de protocolos de administração, definição de doses ideais, frequência e duração do tratamento, identificação de subgrupos de pacientes com maior probabilidade de resposta e avaliação sistemática de segurança em longo prazo. Estudos futuros, com amostras maiores, delineamentos robustos e integração de biomarcadores clínicos e neurobiológicos, serão fundamentais para esclarecer o real papel do N₂O no arsenal terapêutico psiquiátrico e para determinar se seus benefícios observados em contextos experimentais poderão ser traduzidos de forma segura e eficaz para a prática clínica.

REFERENCIAS

ALLAN, J.; CAMERON, J.; BRUNO, J. A systematic review of recreational nitrous oxide use: implications for policy, service delivery and individuals. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 18, p. 11567, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/18/11567>. Acesso em: 18 out. 2025.

BRUNT, T. M.; VAN DEN BRINK, W.; VAN AMSTERDAM, J. Mechanisms involved in the neurotoxicity and abuse liability of nitrous oxide: a narrative review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 23, p. 14747, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/23/14747>. Acesso em: 02 dez. 2025.

DAS, R. K.; TAMMAN, A.; NIKOLOVA, V.; FREEMAN, T. P.; BISBY, J. A.; LAZZARINO, A. I. et al. Nitrous oxide speeds the reduction of distressing intrusive memories in an experimental model of psychological trauma. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 8, p. 1749-1759, 2016. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/nitrous-oxide-speeds-the-reduction-of-distressing-intrusive-memories-in-an-experimental-model-of-psychological-trauma/651053DA22BD0F59D5FBA6F7B3979AFB>. Acesso em: 21 out. 2025.

DAS, R. K.; WALSH, K.; HANNAFORD, J.; LAZZARINO, A. I.; KAMBOJ, S. K. Nitrous oxide may interfere with the reconsolidation of drinking memories in hazardous drinkers in a prediction-error-dependent manner. **European Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 7, p. 828-840, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924977X18301160>. Acesso em: 03 dez. 2025.

DESMIDT, T.; GISSOT, V.; DUJARDIN, P. A.; ANDERSSON, F.; BARANTIN, L.; BRIZARD, B. et al. A case of sustained antidepressant effects and large changes in the brain

with a single brief exposure to nitrous oxide. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 29, n. 12, p. 1298-1300, 2021. Disponível em: [https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481\(21\)00168-8/abstract](https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481(21)00168-8/abstract). Acesso em: 27 nov. 2025.

GILL, K. et al. Nitrous oxide for the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. **EBioMedicine**, v. 122, 2025. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(25\)00467-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(25)00467-0/fulltext). Acesso em: 01 nov. 2025.

GILLMAN, M. A. Mini-review: a brief history of nitrous oxide (N₂O) use in neuropsychiatry. **Current Drug Research Reviews**, v. 11, n. 1, p. 12-20, 2019. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/93521>. Acesso em: 09 out. 2025.

GILLMAN, M. A. Opioid properties of nitrous oxide and ketamine contribute to their antidepressant actions. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 11, p. 892-893, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/ijnp/article/24/11/892/6312734>. Acesso em: 17 nov. 2025.

GILLMAN, M. A. What is better for psychiatry: titrated or fixed concentrations of nitrous oxide? **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 773190, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2022.773190/full>. Acesso em: 14 dez. 2025.

GUIMARÃES, M. C.; GUIMARÃES, T. M.; HALLAK, J. E.; ABRÃO, J.; MACHADO-DE-SOUSA, J. P. Nitrous oxide as an adjunctive therapy in major depressive disorder: a randomized controlled double-blind pilot trial. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 43, n. 5, p. 484-493, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/NKkPm64g7PVnV7cVyK3qFSx/>. Acesso em: 09 dez. 2025.

KALMOE, M. C.; JANSKI, A. M.; ZORUMSKI, C. F.; NAGELE, P.; PALANCA, B. J.; CONWAY, C. R. Ketamine and nitrous oxide: the evolution of NMDA receptor antagonists as antidepressant agents. **Journal of The Neurological Sciences**, v. 412, p. 116778, 2020. Disponível em: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(20\)30114-3/abstract](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(20)30114-3/abstract). Acesso em: 22 nov. 2025.

KIM, W. S. H.; DIMICK, M. K.; OMRIN, D.; MITCHELL, R. H. B.; RIEGERT, D.; LEVITT, A. et al. Proof-of-concept randomized controlled trial of single-session nitrous oxide treatment for refractory bipolar depression: focus on cerebrovascular target engagement. **Bipolar Disorders**, v. 25, n. 3, p. 221-232, 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.13288>. Acesso em: 28 out. 2025.

LEW, V.; MCKAY, E.; MAZE, M. Past, present, and future of nitrous oxide. **British Medical Bulletin**, v. 125, n. 1, p. 103-119, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/bmb/article-abstract/125/1/103/4925059>. Acesso em: 05 dez. 2025.

LIU, H.; KERZNER, J.; DEMCHENKO, I.; WIJEYSUNDERA, D. N.; KENNEDY, S. H.; LADHA, K. S. et al. Nitrous oxide for the treatment of psychiatric disorders: a systematic review of the clinical trial landscape. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 146, n. 2, p. 126-138,

2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.13432>. Acesso em: 31 out. 2025.

NAGELE, P.; CONWAY, C.; ZORUMSKI, C. F. Exploring nitrous oxide as treatment of mood disorders: basic concepts. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 38, n. 2, p. 144-148, 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/psychopharmacology/abstract/2018/04000/exploring_nitrous_oxide_as_treatment_of_mood.10.aspx. Acesso em: 19 nov. 2025.

NAGELE, P.; DUMA, A.; KOPEC, M.; GEBARA, M. A.; PARSOEI, A.; WALKER, M. et al. Nitrous oxide for treatment-resistant major depression: a proof-of-concept trial. **Biological Psychiatry**, v. 78, n. 1, p. 10-18, 2015. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(14\)00910-X/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(14)00910-X/fulltext). Acesso em: 03 dez. 2025.

NAGELE, P.; PALANCA, B. J.; GOTT, B.; BROWN, F.; BARNES, L.; NGUYEN, T. et al. A phase 2 trial of inhaled nitrous oxide for treatment-resistant major depression. **Science Translational Medicine**, v. 13, n. 597, p. eabe1376, 2021. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abe1376>. Acesso em: 14 nov. 2025.

QUACH, D. F.; DE LEON, V. C.; CONWAY, C. R. Nitrous oxide: an emerging novel treatment for treatment-resistant depression. **Journal of The Neurological Sciences**, v. 434, p. 120092, 2022. Disponível em: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(21\)02794-5/abstract](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(21)02794-5/abstract). Acesso em: 11 nov. 2025.

SHAO, X.; YAN, D.; KONG, W.; SUN, S.; LIAO, M.; OU, W. et al. Brain function changes reveal rapid antidepressant effects of nitrous oxide for treatment-resistant depression: evidence from task-state EEG. **Psychiatry Research**, v. 322, p. 115072, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178123000252>. Acesso em: 07 dez. 2025.

WALSH, K.; DAS, R. K.; KAMBOJ, S. K. The subjective response to nitrous oxide is a potential pharmaco-endophenotype for alcohol use disorder: a preliminary study with heavy drinkers. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 4, p. 346-350, 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/ijnp/article/20/4/346/2629247>. Acesso em: 02 dez. 2025.

WAN, R. L.; HURDUCAS, C.; HAWTON, K.; SPYRIDIS, S.; COWEN, P. J.; HOLLINGSWORTH, S. et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 9, n. 9, p. CD011612, 2021. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011612.pub3/full>. Acesso em: 26 out. 2025.

YAN, D.; LIU, B.; WEI, X.; OU, W.; LIAO, M.; JI, S. et al. Efficacy and safety of nitrous oxide for patients with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. **Psychiatry Research**, v. 317, p. 114867, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178122004590>. Acesso em: 25 nov. 2025.

YOON, G.; PITTMAN, B.; LIMONCELLI, D.; KRYSTAL, J. H.; PETRAKIS, I. L. Familial alcoholism risk and the ratio of stimulant to sedative effects of ketamine. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 9, p. e69-e70, 2016. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(15\)00766-0/abstract](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(15)00766-0/abstract). Acesso em: 07 out. 2025.