

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO  
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

MATHEUS SALIM CALINOSK  
THIAGO ALTINO LACERDA PINTO

**ESKETAMINA E CETAMINA NO TRATAMENTO DE  
DEPRESSÃO RESISTENTE**

Duque de Caxias

2020

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

MATHEUS SALIM CALINOSK

THIAGO ALTINO LACERDA PINTO

**ESKETAMINA E CETAMINA NO TRATAMENTO DE  
DEPRESSÃO RESISTENTE**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

**Orientador: Prof. Carolina Figueiredo Freitas.**

Duque de Caxias

2020

**CATALOGAÇÃO NA FONTE**  
**UNIGRANRIO - NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS**

C154e      Calinosk, Matheus Salim.  
              Esketamina e cetamina no tratamento de depressão resistente / Matheus Salim Calinosk, Thiago Altino Lacerda Pinto. – Duque de Caxias, 2020.  
              45 f. ; il.; 30 cm.

              Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) –  
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2020.  
              “Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Me. Carolina Figueiredo Freitas”.  
              Referências: f. 44-45.

              1. Medicina. 2. Psicologia. 3. Antidepressivo. 4. Transtorno psicológico. 5. Esketamina. 6. Cetamina. I. Pinto, Thiago Altino Lacerda. Freitas, Carolina Figueiredo. III. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. IV. Título.

CDD - 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

MATHEUS SALIM CALINOSK

THIAGO ALTINO LACERDA PINTO

**ESKETAMINA E CETAMINA NO TRATAMENTO DE  
DEPRESSÃO RESISTENTE**

Aprovado pela banca:

Prof. \_\_\_\_\_

Prof. \_\_\_\_\_

Em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2020

Duque de Caxias

2020

## DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho aos nossos pais que nos incentivaram a nunca desistir, aos nossos familiares e amigos que seja direta ou indiretamente nos deram apoio e nos incentivaram a seguir firme nas múltiplas etapas deste desafio que não foi fácil, mas que foi possível graças a todos.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Deus pela sabedoria e pela oportunidade de termos encontrado e interagido com tantas pessoas maravilhosas até aqui; Agradecemos aos nossos amigos pelos momentos de descontração que aliviaram a tensão durante a nossa trajetória; Agradecemos aos nossos familiares que nos apoiaram e foram base fundamental para conclusão desse trabalho; Agradecemos a nossa orientadora professora Carolina Figueiredo Freitas que investiu tanto tempo em nós e nos ajudou a montar o mesmo.

## EPÍGRAFE

A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

(Albert Einstein)

## RESUMO

**Introdução:** Os receptores de glutamato são potenciais alvos de novas terapias para o tratamento da depressão refratária ao tratamento, sendo a cetamina, um antagonista desses receptores, e a escetamina, seu enântiômero S, uma dessas terapias. **Objetivos:** Apresentar as informações mais recentes sobre os modos de administração, dosagem, principais efeitos adversos, assim como, estudos comparativos para uma melhor compreensão e conhecimento dessas drogas como tratamento para esse tipo de depressão. **Métodos:** Foi realizado um levantamento bibliográfico em artigos, livros e plataformas científicas obtidos nas bases de dados SciELO, PubMed, ScienceDirect, MedScape, FDA e UpToDate entre os anos de 2010 e 2020. **Resultados:** Foi estabelecido que a escetamina e a cetamina apresentam um papel fundamental para remissão de pacientes de episódios de crises graves de depressão tendo um papel importante no que diz respeito a redução da ideação suicida e da anedonia. Ademais, os estudos apresentaram boa eficácia e baixos efeitos adversos, a curto prazo, quando usado em dosagens de acordo com cada via de administração. **Conclusões:** Os trabalhos selecionados mostraram que ambas, a cetamina e a escetamina, têm potencial promissor e obtiveram resultados satisfatórios para o tratamento dos transtornos depressivos refratários ao tratamento.

**Palavras-chave:** depressão, refratária, antidepressivo, cetamina e escetamina.

## ABSTRACT

**Background:** The glutamate receptors are identified as potential targets for new therapies for the treatment of treatment-refractory depression, with ketamine, an antagonist of these receptors, and esketamine, its S-enantiomer, one of these therapies. **Objective:** To present the most recent information on modes of administration, dosage, main adverse effects, as well as comparative studies for a better understanding and knowledge of these drugs as a treatment for this type of depression. **Method:** A bibliographic survey was carried out on articles, books and scientific platforms obtained from the SciELO, PubMed, ScienceDirect, MedScape, FDA and UpToDate databases between the years 2010 and 2020. **Results:** It was established that ketamine and sketamine play a role fundamental for taking patients out of episodes of severe crises of depression, playing an important role with regard to the reduction of suicidal ideation and anhedonia. Furthermore, studies have shown good efficacy and low adverse effects in short-term when used in dosages according to each route of administration. **Conclusions:** The selected studies showed that both ketamine and esketamine have promising potential and obtained satisfactory results for the treatment of depressive disorders refractory to treatment.

**Keywords:** depression, refractory, antidepressant, ketamine and sketamine.

## LISTA DE ABREVIATURAS E\OU SIGLAS

APA American Psychiatric Association

DM Diabetes Melitus

DRT Depressão resistente ao tratamento

DSM V Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5

ECT Eletroconvulsoterapia

EMT Estimulação magnética transcraniana

ENV Estimulação do nervo vago

OMS Organização Mundial da Saúde

TDM Transtorno depressivo maior.

## SUMÁRIO

|                                             |           |
|---------------------------------------------|-----------|
| <b>1 – INTRODUÇÃO .....</b>                 | <b>13</b> |
| <b>2 – REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>        | <b>16</b> |
| <b>3 – OBJETIVOS .....</b>                  | <b>25</b> |
| <b>4 – MATEIRAL E MÉTODOS .....</b>         | <b>26</b> |
| <b>5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>     | <b>27</b> |
| <b>6 – CONCLUSÃO.....</b>                   | <b>43</b> |
| <b>7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b> | <b>44</b> |



## 1 – INTRODUÇÃO

A depressão é um distúrbio psiquiátrico de nível global. Atualmente, mais de 300 milhões de pessoas sofrem dela, porém tal condição é diferente das oscilações normais do humor e das reações emocionais de curto período como resposta aos confrontos diários da vida. Primordialmente em situações de longa duração e com intensidade grave ou moderada, a depressão pode vir a ser uma crítica condição de saúde (OPAS BRASIL, 2018).

Os transtornos depressivos, segundo a 5ª edição do DSM, publicada em 2013, são divididos em: Transtorno disruptivo de desregulação do humor; Transtorno depressivo maior, Transtorno depressivo persistente (distímia), Transtorno disfórico pré-menstrual, Transtorno depressivo, induzido por substâncias, Transtornos depressivos induzidos por condição médica, Outros transtornos depressivos específicos, Transtorno depressivo sem outra especificação. Dentre eles, aquele com mais destaque e o que mais chama a atenção quando se ouve falar em um quadro depressivo é o Transtorno Depressivo Maior (TDM).

O TDM é uma doença comum, heterogênea e incapacitante que afeta 10 a 15% da população ao ano. É uma doença progressiva, que tende a recorrência e cronicidade: 25% dos pacientes apresentam recaídas nos primeiros 6 meses e 85% em um período de até 15 anos (KESSLER et al apud PARAVENTI; CHAVES, 2016, p. 11).

Embora todas as classes de antidepressivos que existem atualmente e todo o conhecimento acerca da psicofarmacologia e dos biomarcadores da depressão, sabe-se que apenas 60 a 70% dos pacientes respondem à terapia tradicional. Sendo assim, até 30% dos casos na verdade vão se enquadrar como resistentes, apresentando sintomas associados a dificuldades profissionais e sociais, deterioramento da saúde física, maior utilização dos serviços de saúde e pensamentos suicidas. (PARAVENTI; CHAVES, 2016, p. 11).

Entende-se como Depressão refratária aquela em que não há efetiva melhora dos sintomas apesar do uso de pelo menos duas medicações para o tratamento desse transtorno. Sendo assim existem algumas estratégias terapêuticas para o tratamento desse paciente, como: Eletroconvulsoterapia, estimulação elétrica transcraniana dentre outras. Em meio a essas alternativas entra o uso da Cetamina e seus derivados. (PARAVENTI; CHAVES, 2016).

Cetamina é uma mistura racêmica de dois enantiômeros chamados S-cetamina (escetamina) e a R-cetamina. Suas vias de administração são diversas, porém as mais bem estudadas e utilizadas na prática médica são a cetamina intravenosa e a escetamina intra-nasal. Essas drogas tem mostrado o um grande potencial no que diz respeito a redução do risco suicida e também um rápido efeito na a melhora de sintomas depressivos em pacientes resistentes a terapia convencional. Além disso, tais medicações costumam ser bem toleradas e aceitas pelos pacientes. (THASE; CONNOLLY, 2019).

Esses medicamentos possuem mecanismos de ação diversos. Atuam ativando receptores opioides (o que leva a analgesia e efeito antidepressivo), antagonizando receptores de glutamato NMDA (efeito antidepressivo) e, em especial a cetamina, ativando receptores AMPA através de um de seus próprios metabólitos – 2R, 6R-Hidroxinorcetamina – levando também a efeito antidepressivo. (THASE; CONNOLLY, 2019).

Em sua origem, usada como um hipnótico com importante papel para analgesia também, a cetamina veio sendo usada off-label em alguns países como os EUA e o Brasil como uma estratégia para contornar a refratariedade existente em cerca de um terço dos pacientes com TDM. Até que em 2019 o enantiômero S da cetamina (escetamina) intranasal foi aprovado pelo FDA para esses casos (HASHIMOTO et al, 2020, pg 1). Até o momento a ANVISA ainda não autorizou formalmente o uso da cetamina e derivados para esses transtornos refratários, mas tem-se expectativa para que nos próximos anos isso ocorra.

Paraventi e Chaves (2016, p. 11) afirmam em seus estudos que um terço dos casos de depressão são considerados resistentes. Sendo assim, um percentual considerável dos paciente não apresenta resposta satisfatória ao tratamento com antidepressivos de primeira linha (inibidores seletivos da recaptação de serotonina e os inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina) e ao tratamento convencional, faz-se necessárias outras alternativas de tratamento que possam ser mais acessíveis, de acesso popular e com menos efeitos colaterais para casos como esses.

Ao longo desse trabalho serão abordados alguns aspectos de tais medicações como: indicação, contraindicação, efeitos adversos, administração.

## 2 – REFERENCIAIS TEÓRICO

### 2.1 Depressão na Antiguidade

A depressão tem sido descrita como uma experiência universal humana desde a antiguidade sendo registrada tanto em papiros do antigo Egito como em passagens da própria bíblia no antigo testamento. O transtorno depressivo com certeza é uma das condições mentais mais bem descritas e caracterizadas ao longo da história, tendo descrições marcantes ao longo de 2500 anos. (QUEVEDO et al, 2019, p.19).

Em escrituras pertencentes ao período bíblico e do antigo Egito, as emoções que uma pessoa vinha a sentir estavam atreladas a uma questão espiritual forte. Sendo que, em caso de um estado emocional mais deprimido, frequentemente isso era correlacionado primariamente a espíritos malignos ou tido como castigo por desagradar alguma figura de divindade. No século V a.C., Hipócrates “reconheceu” a depressão, porém começou a chamá-la de Melancolia. Inequivocamente ele reconheceu esse estado como uma doença da mente causada por um disfunção cerebral. Mencionava o medo, tristeza, inapetência, alteração do sono, irritabilidade, inquietação e desânimo como características dessa doença. Porém, Hipócrates levava em consideração não apenas os sintomas mas também a sua intensidade e duração, o que seria fundamental para assim poder diferenciar a melancolia da tristeza não patológica. (DORFMAN apud QUEVEDO et al, 2019, p.19).

O termo “melancolia”, ou bile negra, revela a crença de que disfunções cerebrais eram causadas por um excesso de bile negra, um dos quatro humores que, de acordo com os gregos antigos, precisavam estar em equilíbrio para assegurar uma boa saúde. Tal teoria humoral foi inicialmente formulada por Pitágoras e Empédocles, os quais relacionaram os quatro humores – sangue, fleuma, bile amarela e bile negra – com as quatro estações e qualidades correspondentes e temperamentos. Essa teoria exerceu forte influência por pelo menos 1.500 anos. O uso de termos como fleumático, sanguíneo, melancólico e colérico para descrever tipos de temperamento indicam quão

profunda foi a influência da teoria humoral até a Era Moderna. (EYSENCK apud QUEVEDO et al, 2019, p.19).

## 2.2 Transtorno depressivo na atualidade

Em nível global, estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram de depressão, equivalente a 4,4% da população mundial. (WHO, 2017).

Quando se fala em depressão, ou até mesmo transtorno depressivo, logo se vem à mente o principal tipo, o TDM. Segundo o DSM-V atualmente esse grupo de transtornos pode ser dividido em Transtorno disruptivo de desregulação do humor; Transtorno depressivo maior, Transtorno depressivo persistente (distímia), Transtorno disfórico pré-menstrual, Transtorno depressivo, induzido por substâncias, Transtornos depressivos induzidos por condição médica, Outros transtornos depressivos específicos, Transtorno depressivo sem outra especificação.

Segundo a OPAS BRASIL (2018), "A depressão é um transtorno mental frequente. Em todo o mundo, estima-se que mais de 300 milhões de pessoas, de todas as idades, sofram com esse transtorno". Além disso também é dito que ela é a principal causa de atualmente de incapacidade em todo o mundo e age contribuindo para carga global de doenças. No pior dos cenários ela pode levar ao suicídio. Segundo dados da mesma, 800 mil morrem por suicídio por ano e essa doença (depressão) é a segunda principal causa de morte em pessoas de 15 a 29 anos.

A idade média para o surgimento de transtornos depressivos tem sido por volta dos 30 anos, e a maior prevalência de indivíduos com depressão chegando em algumas análises em até 3,1 vezes mais frequentemente é a mulher, o que poderia estar relacionado com o estressores psicossociais, parto, gestação ou até mesmo alterações hormonais. (de A idade média de início varia entre 24 e 35 anos, e a prevalência dos transtornos depressivos é 1,6 a 3,1 vezes maior em mulheres, o que pode estar

relacionado com alterações hormonais, gestação, parto e estressores psicossociais. (LAM apud PARAVENTI; CHAVES, 2016).

A depressão maior ocorre em cerca de 17 a 37% dos pacientes de cuidados primários com 65 anos ou mais, e 12 a 30% dos idosos que vivem em instituições. (BIRRER apud PARAVENTI; CHAVES, 2016).

Quando se fala em depressão, ou até mesmo transtorno depressivo, logo se vem à mente o principal tipo, o TDM. Segundo o DSM-V atualmente esse grupo de transtornos pode ser dividido em Transtorno disruptivo de desregulação do humor; Transtorno depressivo maior, Transtorno depressivo persistente (distímia), Transtorno disfórico pré-menstrual, Transtorno depressivo, induzido por substâncias, Transtornos depressivos induzidos por condição médica, Outros transtornos depressivos específicos, Transtorno depressivo sem outra especificação.

Quando se fala em “depressão” esse termo pode estar associado a 3 possíveis significados. Ou diz respeito ao sintoma do humor deprimido (tristeza), que pode ser um sentimento humano normal ou estar presente em quadro patológico. Ou seja, na maior parte das vezes isso não estaria relacionado à doença da mente. (QUEVEDO et al, 2019, p.39).

“Depressão” também pode significar uma síndrome da psiquiatria. “Define-se síndrome como uma associação de sinais e sintomas que evoluem em conjunto, produzida por vários mecanismos e dependente de diversas causas”(BEVILACQUA et al apud QUEVEDO et al, 2019, p.39). Sendo assim, a síndrome depressiva ainda pode classificada em primária, idiopática, ou secundária, associada a fatores causais conhecidos. (SADOCK et al apud QUEVEDO et al, 2019, p.39).

E, por último, a palavra depressão pode ser usada para denominar um transtorno mental: TDM (segundo DSM V); Episódio depressivo e o transtorno depressivo recorrente (de acordo com o CID 11).

## 2.3 DIAGNÓSTICO DE TDM:

Segundo o DSM V, o diagnóstico de TDM é clínico, ou seja, não existe nenhum exame específico capaz de estabelecê-lo por si só. Sendo assim, para estabelecê-lo, faz-se necessário um episódio com pelo menos 2 semanas de duração envolvendo alterações do afeto, cognição e funções neurovegetativas, além de remissões interepisódicas (APA, 2014). É inclusive possível fazer o diagnóstico baseado em um único episódio, embora o transtorno seja tido a recorrer na maior parte dos casos. (PARAVENTI; CHAVES, 2016, p.14).

Para a American Psychiatric Association (2013) para fazer o diagnóstico de TDM além da questão do tempo (2 semanas) o paciente deve apresentar 5 sintomas dos listados a seguir e deve possuir dentre eles obrigatoriamente humor deprimido e/ou perda de prazer (anedonia). Os sintomas são: Humor deprimido, anedonia, alteração do apetite, alteração do sono, agitação ou alentecimento psicomotor, fadiga, sentimento de inutilidade ou culpa, dificuldade de concentração, pensamento de morte/ ideiação suicida. Além disso, é preciso que esses sintomas causem um prejuízo na vida do indivíduo ou estresse significativo e não possam ser justificados por alguma condição médica anterior do indivíduo. Outro critério que deve ser atendido é que o indivíduo não pode ter tido episódio de mania ou hipomania.

## 2.3 Definições de resistência:

Segundo Thase e Connolly (2019) existem duas definições que dizem respeito à resistência dos pacientes com Depressão maior unipolar ao tratamento. O primeiro conceito é o de resistência em si, ou melhor, Treatment resistant depression. Isto corresponde aqueles quadros onde o paciente não responde adequadamente ao tratamento com ao menos dois anti-depressivos diferentes. Outra definição importante é a de Treatment refractory depression que se refere aqueles quadros que não respondem adequadamente apesar de múltiplos regimes de tratamento diferentes estabelecidos.

Apesar dessas definições serem úteis para comunicação médica não existe um consenso entre autores, sendo os limites entre refratariedade e resistência ainda um pouco obscuros.

Na prática, a maioria dos autores considera resistência ao tratamento, a ausência de resposta terapêutica satisfatória após o uso de dois antidepressivos sequenciais (no episódio depressivo atual), que foram administrados em dose igual ou superior à mínima efetiva preconizada em bula e por no mínimo seis semanas. (BERLIM; TURECKI apud QUEVEDO et al, 2019, p.217).

## 2.4 Depressão resistente ao tratamento (DRT):

Segundo Paraventi e Chaves (2016), mesmo com todos os avanços em relação à terapêutica do TDM, um terço dos pacientes que são tratados vão se enquadrar como resistentes ao tratamento. Isso é um dado muito relevante pois o impacto da depressão na qualidade de vida de uma pessoa poder ser tão intenso quanto ou até mesmo maior que comorbidades crônicas como hipertensão e diabetes melitus (DM). A depender da gravidade do transtorno do humor, em torno de 59% das pessoas que sofrem de TDM relatam déficit importantes em sua esfera social, profissional e familiar.

Dois estudos importantes foram feitos na década passada que explicitaram essa questão do percentual de resistência ao tratamento da depressão. Primeiramente, no Canadá, no ano de 2014, o estudo Insight, com intuito de determinar a prevalência de DRT, identificou um percentual de 21% de resistência ao tratamento em uma amostra de 1212 pessoas com depressão que foram atendidas na atenção primária. Nesse mesmo estudo também foi revelado que pacientes com DRT costumam evoluir com episódios de depressão mais longos, usavam mais medicações e consequentemente acabavam desenvolvendo mais efeitos adversos às medicações. (RIZVI et al apud QUEVEDO et al, 2019, p.217).

Já o estudo Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D), mostrou uma prevalência ainda maior de pacientes não respondedores. Foram estabelecidas 4 fases diferentes de intervenção no tratamento de crescente complexidade. Ao fim da última fase apenas 1/3 dos pacientes não apresentou remissão. Sendo que, diferentemente do Insight, esse estudo levou em consideração uma amostra composta de pacientes tanto da atenção primária quanto de clínicas especializadas. (GAYNES et al apud QUEVEDO et al, 2019, p.217).

Para Paraventi e Chaves (2016), de uma forma geral, o tratamento da depressão deve ser feito em algumas etapas. Na fase aguda (primeiras 12 semanas) o objetivo é alcançar a remissão completa ( $\leq 7$  na escala HAM-D) ou atingir uma resposta (entendida como uma melhora de metade, ou seja, 50% ou mais na pontuação do paciente em algumas escalas de avaliação corriqueiras, como a HAM-D e MADRS). Após a fase inicial vem a continuação (4 a 9 meses) com o objetivo de garantir a resposta da fase aguda. Por ultimo pode ser feita uma fase de manutenção (após mínimo de um ano) onde o objetivo é evitar recorrências. Essa manutenção vai ser recomendada para aqueles que tiveram episódios graves, crônicos, comorbidades associadas, mantiveram sintomas residuais apesar do tratamento, idosos ou depressão refratária.

Geralmente para avaliar a eficácia de uma terapia estabelecida espera-se de 4 a 8 meses, visto que essas medicações podem demorar um pouco para agir, porém, a ausência de resposta terapêutica em até duas semanas serve como um alerta para o médico da possibilidade de evolução desfavorável. Passado esse intervalo de tempo e o paciente não obteve resposta a dose da medicação pode ser aumentada (sempre respeitando a tolerância do paciente e a dose máxima permitida). Se após 8 semanas continuar sem resposta, uma alternativa é trocar o antidepressivo por um com outro mecanismo de ação diferente. No caso de resposta parcial poderia ser feita uma estratégia de potencialização na qual poderiam ser adicionados carbonato de lítio, antipsicótico atípico (principalmente a quetiapina), algum outro antidepressivo. (QUEVEDO et al, 2019, p.61).

Paraventi e Chaves (2016, p. 23) defendem a potencialização com outras medicações além dos antidepressivos principalmente naqueles casos de resposta parcial. Essa estratégia poderia, segundo eles, ser feita com Lítio, antipsicótico atípico, hormônio tireoidiano, buspirona, agentes dopaminérgicos e medicações antiglutamatérgicas. Dentre essas drogas antiglutamatérgicas está a Cetamina, utilizada há 40 anos como anestésico geral e que vem sendo muito estudada recentemente como uma alternativa para o tratamento da DRT.

## 2.5 Cetamina e seus enantiômeros:

Para Hashimoto (2020), a descoberta dos efeitos antidepressivos da cetamina está entre uma das maiores descobertas na medicina nos últimos 50 anos de medicina. Criada inicialmente sem o propósito de agir como tratamento para depressão, a cetamina foi desenvolvida em 1964 como uma alternativa ao anestésico geral fenciclidina (PCP), que, apesar da ótima eficácia, estava muito ligado a uma alta taxa de efeitos colaterais importantes como alucinações, delirium pós-operatório e confusão. Desenvolvida como um derivado da PCP por Parke-Davis, passou por um estudo clínico no ano de 1964 dos efeitos anestésico em prisioneiros saudáveis. No ano seguinte foi confirmada a eficácia analgésica e anestésica dessa medicação. (DOMINO et al apud HASHIMOTO et al, 2020, p.2).

Na década de 70, a cetamina foi de fato liberada pela FDA com finalidade anestésica. Em 1983 determinou-se o seu mecanismo como antagonista de receptores NMDA. Para Gowda et al (2016), a cetamina foi adicionada a lista de medicamentos essenciais como anestésico venoso em 1985 por suas propriedades únicas no que diz respeito a analgesia e anestesia geral.

A cetamina é uma mistura racêmica de duas moléculas, a S-cetamina e a R-cetamina. A grande diferença entre essas duas moléculas é que o enantiômero S tem uma maior afinidade de ligação com receptores NMDA desempenhando um papel de antagonista. O mecanismo de ação dessas medicações não é completamente entendi

mas com base em estudos realizados nas últimas décadas conclui-se que sua rápida ação antidepressiva poderia estar associada com a sua ação sobre receptores NMDA (antagonista), opióides (agonista) e AMPA (agonista). (THASE; CONNOLLY, 2020).

Por meio de estudos em camundongos esclareceu-se que, no que diz respeito aos receptores AMPA, são na verdade os metabolitos da cetamina (2R, 6R)-hidroxinorcetamina os responsáveis pelo agonismo nesses receptores que irá levar ao efeito antidepressivo. (THASE; CONNOLLY, 2020).

Em março de 2019, foi formalmente liberada a utilização de escetamina na forma de spray nasal no tratamento da depressão resistente como adjuvante ao tratamento com um antidepressivo oral, mas, por conta dos efeitos colaterais dessa medicação, sua distribuição atualmente ainda é restrita nos Estados Unidos tendo o paciente que participar de um programa chamada Estratégia de mitigação e avaliação de risco. (HASHIMOTO et al, 2020, p.5).

Nesse programa, a medicação é vendida para consultórios médicos credenciados para determinados pacientes que possuem indicação de uso e que estão devidamente registrados. O próprio paciente aplica a medicação na unidade e deve ficar em observação por pelo menos duas horas. A escetamina fica na unidade e não pode ser levada pelo paciente para casa. Dessa forma, o programa tenta garantir que o paciente não faça uso incorreto da medicação ou abuso da mesma.

O isômero S da cetamina foi comparado ao isômero R e a partir disso foi possível comparar os efeitos orgânicos dessas duas substâncias no organismo. A S-cetamina levou ao desenvolvimentos de efeitos psicóticos, assim como alucinações e dissociação. Já a R-cetamina, usada nas mesmas doses não foi capaz de desencadear os efeitos adversos provocados pelo isômero S. Além disso quanto realizado uma tomografia computadorizada com emissão de pósitrons detectou-se que, enquanto a S-cetamina provocava um aumento do metabolismo de tálamo e córtex frontal, a R-

cetamina reduzia o consumo de glicose em diversas áreas cerebrais. (VOLLENWEIDER et al apud HASHIMOTO et al, 2020, p. 3).

Atualmente, a cetamina ou escetamina têm sido indicadas para o tratamento de paciente com DRT severa e que não possuam manifestações psicóticas, que não responderam a eletroconvulsoterapia (ECT), que preferem não fazê-la ou que tem contra-indicação para tal. Episódios de TDM severos podem ser identificados como aqueles em que pelos menos 8 dos sintomas de depressão estão presentes. (THASE; CONNOLLY, 2020).

### **3 – OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

- Compreender o uso terapêutico da cetamina e esketamina no tratamento da depressão resistente.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Identificar as possibilidades terapêuticas disponíveis para o tratamento da depressão resistente.

- Descrever o uso terapêutico da esketamina e cetamina no tratamento da depressão resistente.

- Comparar as substâncias esketamina e cetamina mediante as suas propriedades farmacológicas.

## 4 – MATERIAIS E METÓDOS

Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura usando como base de dados o livros Manual de Psiquiatria Clínica (A. C. Chaves, F. Pavarenti; 2016), Depressão: Teoria e Clínica (J. Quevedo, A. E. Nardi, A. G. da Silva; 2019) e Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM V, APA), artigos e publicações da FDA e das plataformas PubMed, UpToDate, MedScape e Science Direct tendo como palavras descritoras: “depressão”, “depression”, “refratária”, “resistente”, “resistant”, “tratamento”, “treatment”, “cetamina”, “escetamina”, “ketamine”, “esketamine”.

A pesquisa realizada na PubMed resultou em um encontro de 736 artigos porém pelo título e resumo foram selecionados apenas 5. No UpToDate foram encontrados 20 artigos mas foram selecionados 2. No MedScape foram encontrados 4220 artigos mas foram selecionados 2. No ScienceDirect foram encontrados 274 artigos mas foi selecionado apenas 1.

Os critérios utilizados para escolha da amostra foram: abordar o tratamento da depressão resistente com o uso de cetamina e/ou escetamina; terem no máximo 5 anos de publicação (liberados a partir de 2015); serem de visualização gratuita. Período de coleta de dados foi do dia 15 de abril de 2020 até o dia 12 de maio de 2020.

## 5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca realizada como descrito no método, os artigos utilizados para resultado e discussão se apresentam na tabela abaixo:

Tabela 1 – Resultado da busca nas bases de dados e seleção de artigos pertinentes.

| <b>Título</b>                                                                                                                       | <b>Autor, País</b>                           | <b>Tipo de estudo clínico</b>                                               | <b>Intervenção</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Resultados</b>                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eficácia e segurança da terapia adjuvante usando esketamina ou cetamina racêmica para depressão resistente ao tratamento em adultos | CORREIA-MELO, Fernanda S. et al. 2020<br>EUA | Um estudo randomizado, duplo-cego, de não inferioridade.                    | Os participantes foram aleatoriamente designados para uma infusão intravenosa única de 40 minutos de cetamina 0,5 mg / kg ou esketamina 0,25 mg / kg. O desfecho primário foi a diferença nas taxas de remissão para a depressão 24 horas após a intervenção usando a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS), com uma margem de não inferioridade de 20%. | A esketamina não foi inferior à cetamina para depressão resistente ao tratamento 24 horas após a infusão. Ambos os tratamentos foram eficazes, seguros e bem tolerados.                                                                                     |
| Estudo comparativo de esketamina e cetamina racêmica na depressão resistente ao tratamento                                          | CORREIA-MELO, Fernanda S. et al. 2018<br>EUA | Um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego de não inferioridade. | Os indivíduos terão 18 anos ou mais, com depressão maior caracterizada como resistente ao tratamento. Os participantes receberão uma única infusão de esketamina (0,25 mg / kg) ou cetamina (0,5 mg / kg) durante 40 minutos. O resultado primário será a diferença nas taxas de remissão entre os 2 braços de tratamento em 24 e 72 horas após a infusão do medicamento.        | Um estudo frente a frente é a melhor maneira de avaliar se a esketamina é de fato comparável à cetamina racêmica em termos de eficácia e segurança e, se positivo, seria um passo inicial para aumentar o acesso a esse tipo de tratamento em todo o mundo. |

|                                                                                                                      |                                                            |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Escetamine para o tratamento da depressão resistente ao tratamento (TRD): eficácia e valor.                          | INSTITUTO DE REVISÃO CLÍNICA E ECONÔMICA. 2019 Reino Unido | Revisão sistemática literária | Nossa pesquisa bibliográfica identificou um total de 2.568 referências potencialmente relevantes, das quais duas publicações e quatro resumos de conferências, relacionados a cinco ensaios de esketamina e três referências, relativos a três ensaios de cetamina preencheram nossos critérios de inclusão. | Os resultados desta análise devem ser considerados no contexto de uma falta de evidências em torno do tratamento de TRD, incluindo a completa falta de evidências de esketamina para outras terapias potenciais (ou seja, cetamina) e evidências muito limitadas do impacto de importantes modificadores da doença nos resultados clínicos, custo do atendimento e qualidade de vida do paciente.                                                                           |
| Cetamina e escetamina para o tratamento da depressão unipolar em adultos: administração, eficácia e efeitos adversos | THASE, Michael; CONNOLLY, K. Ryan. 2019 Muitos paúses      | Ensaio aberto                 | Designou aleatoriamente pacientes (n = 27) com novo início ou depressão maior resistente ao tratamento a uma única dose de cetamina administrada por via intravenosa de 0,5 mg / kg, intramuscularmente 0,5 mg / kg ou 0,25 mg / kg por via intramuscular; a resposta foi comparável nos três grupos         | A cetamina ou a esquetamina podem ser indicadas para depressão maior unipolar grave resistente ao tratamento, sem características psicóticas, se os pacientes falharam ou recusaram outros tratamentos indicados para a depressão resistente. Em pacientes tratados para depressão resistente com cetamina, os efeitos colaterais ocorrem mais frequentemente com cetamina do que com placebo ou controles ativos; a maioria desses efeitos colaterais resolve rapidamente. |

|                                                                                           |                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Depressão unipolar em adultos: escolhendo o tratamento para a depressão resistente</p> | <p>THASE, Michael; CONNOLLY, K. Ryan. 2019<br/>Muitos paúses</p> | <p>Metanálise</p> | <p>Análise de rede de 48 estudos randomizados (n&gt; 6.000 pacientes deprimidos) avaliou a eficácia dos agentes de aumento usando resultados de comparações diretas entre os medicamentos (em estudos diretos), bem como comparando medicamentos indiretamente por meio de seu efeito relativo com um comparador comum (normalmente placebo).</p> | <p>Resposta (redução dos sintomas basais <math>\geq 50</math> por cento) ou remissão ocorreu mais frequentemente com adição de aripiprazol, lítio, olanzapina, quetiapina, risperidona ou hormônio tireoidiano (T3 ou T4), em comparação com placebo; os benefícios de cada tratamento ativo eram comparáveis. No entanto, a interrupção do tratamento devido a efeitos colaterais foi maior com aripiprazol, lítio, olanzapina e quetiapina, em comparação com o placebo. Informações sobre meta-análises, incluindo meta-análises de rede, são discutidas separadamente.</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                |                                                      |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Esketamina intranasal (Spravato) para uso no tratamento de depressão resistente em conjunto com um antidepressivo oral.</p> | <p>Bahr, Rebecca et al.<br/>2019<br/>EUA</p>         | <p>Ensaio Clínico</p>                     | <p>Este estudo de fase 1, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado de 2 períodos avaliou os efeitos cognitivos associados à administração de IN-esketamina em 24 adultos saudáveis (com idade entre 19-49 anos) usando uma avaliação de bateria computadorizada previamente validada.</p> | <p>Aos 40 minutos após a dose, houve uma diferença significativa na cognição entre os grupos IN-placebo e IN-esketamina em comparação com a linha de base. Duas horas após a dose, nenhuma diferença significativa na cognição foi encontrada entre os grupos, demonstrando que a diminuição na cognição com IN-esketamina foi limitada a duas horas após a dose. Os eventos adversos mais comumente relatados incluíram tontura (67%), náusea (37,5%), perturbação da atenção (29,2%) e fadiga (29,2%).</p> |
| <p>Eficácia comparativa da cetamina racêmica e da esketamina para a depressão</p>                                              | <p>Bahji, Anees et al.<br/>2020<br/>Canadá e EUA</p> | <p>Revisão sistemática e meta-análise</p> | <p>Foram 24 ensaios clínicos randomizados foram identificados e os dados entre os estudos foram agrupados por meio de revisão sistemática e meta-análise.</p>                                                                                                                                             | <p>Os desfechos primários foram resposta e remissão da depressão, mudança na gravidade da depressão, suicídio, retenção no tratamento, abandono e abandono devido a eventos adversos.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                          |                                      |                                           |                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doses eficazes de cetamina para depressão resistente ao tratamento                                       | Maurizio Fava.<br>2018<br>EUA        | Ensaio duplo-cego, controlado por placebo | 99 participantes foram avaliados com uma escala de classificação de depressão padrão no dia em que receberam a infusão e 2, 3, 5, 7, 14 e 30 dias depois. Instrumentos adicionais mediram aspectos do humor e do pensamento suicida | A comparação dos níveis de dosagem, após o ajuste para comparações múltiplas, encontrou melhora estatisticamente significativa em comparação com o grupo de controle apenas para participantes que receberam doses de 0,5 mg / kg e 1,0 mg / kg. A dose baixa de 0,1 mg / kg produziu alívio significativo apenas antes do ajuste, e a dose de 0,2 mg / kg não mostrou quaisquer benefícios significativos.                      |
| Cetamina para depression: Em que dose, em que taxa, por qual via, por quanto tempo e com que frequência? | Andrade Chittaranjan.<br>2017<br>EUA | Revisão qualitativa                       | Estudo sobre dosagem de cetamina, taxa de administração, via de administração, duração do tratamento e frequência das sessões.                                                                                                      | Os pacientes podem receber uma única sessão de tratamento ou um curso de tratamento durante a fase aguda, e o tratamento raramente pode ser continuado por semanas a anos para estender e manter os ganhos do tratamento em casos refratários. Quando assim estendida, talvez seja melhor individualizar a frequência ideal, em que a cetamina é dosada um pouco antes de se esperar que o efeito da sessão anterior desapareça. |

|                                                                                                                              |                                     |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Segurança e eficácia de comprimidos de liberação prolongada em pacientes com depressão e ansiedade resistentes ao tratamento | Paul Glue.<br>2020<br>Nova Zelândia | Estudo de dose múltipla, aberto, não controlado | No Dia 1, após um jejum noturno, os pacientes receberam uma dose de 60 mg às 8h, e 60-120 mg às 20h. Nos Dias 2-4, os pacientes poderiam receber doses de 60-240 mg por 12 horas, com a dose final sendo administrado às 72 h. A dose real administrada a cada participante foi baseada na melhora ou não dos sintomas, junto com avaliações de segurança e tolerabilidade. O intervalo de dose selecionado foi baseado em dados de segurança e tolerabilidade de um estudo anterior com voluntários saudáveis. | A segurança / tolerabilidade da cetamina pode ser melhorada com uma formulação oral de liberação prolongada. O início da melhora do humor é ligeiramente atrasado em comparação com a dosagem parenteral. Esses dados apóiam o desenvolvimento de comprimidos de cetamina de liberação prolongada para o tratamento de depressão resistente e transtornos de ansiedade. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 5.1 Opções para tratamento da DRT:

Graças ao avançar do tempo atualmente existe uma grande variedade de possibilidades terapêuticas para paciente com DRT. Algumas possibilidades como combinações de antidepressivos, potencialização, substituição do antidepressivo, terapias de estimulação cerebral, estimulação magnética transcraniana, psicocirurgia e psicoterapia são umas das alternativas para o tratamento de depressão nos dias de hoje. (PANDARAKALAM, 2018).

Para Paraventi e Chaves (2016) a primeira estratégia a se tomar quando um paciente não responde inicialmente à um antidepressivo é variável a depender da resposta ao antidepressivo usado. No caso de uma resposta parcial, esses autores defendem que poderia ser tentado o aumento de dose ou ainda uma potencialização, ou seja, associar uma outra medicação que não seja um antidepressivo (como por exemplo: Lítio, antipsicóticos atípicos, medicações antilutamatérgicas, agentes dopaminérgicos, hormônio tireoidiano, buspirona). No caso de não haver resposta a

uma primeira medicação poderia ser indicada uma substituição por uma outra medicação de primeira linha. Se após esta substituição continuar não havendo resposta é possível tentar substituir novamente a medicação ou tentar uma combinação de antidepressivos com mecanismos diferentes. No caso de resposta parcial aquela primeira substituição poderia ser feita uma potencialização. Um aspecto diferente no que diz respeito a esses autores é que para eles não existe uma diferença importante entre substituir um antidepressivo por outra de mesma ou diferente classe.

Quevedo et al (2019), entretanto, ressalta bem em sua obra que antes de iniciar qualquer tratamento pensando em DRT é fundamental descartar uma situação de pseudo-resistência, ou melhor, um quadro que simula uma resistência medicamentosa primária à medicação. Algumas situações como não adesão, depressão induzida por drogas, doenças clínicas ou psiquiátricas outras não conhecidas, tratamento incorreto, ganho secundário e fatores psicossociais que desencadeiam/mantêm a depressão. Além disso, Quevedo et al (2019) assim como Pandarakam (2018), diferentemente de de Paraventi e Chaves (2016), dizem que em caso de não resposta a um antidepressivo inicial a preferência seria trocar por um outro de mecanismo diferente. Mas de uma forma geral todos esses autores citados tendem a convergir no que diz respeito à potencialização. Para eles, esta estratégia descarta “o período de transição de um antidepressivo para outro e parte da resposta parcial já obtida, por isso pode ter um efeito mais rápido”(PARAVENTI;CHAVES,2016, p.22).

Thase e Connolly (2019) em seus artigos vão dividir o algoritmo de conduta a se tomar mediante um quadro de DRT de acordo com a gravidade da depressão. Leve a moderada quando não houver ideação suicida ou sintomas psicóticos, houver apenas pequena a nenhuma agressividade, julgamento intacto e quando o comprometimento funcional não é tão obvio. Grave é quando houver pelo menos 8 dos sintomas definidores de depressão maior. A recomendação por esse autores é que em casos não graves de depressão resistente é que a pontencialização seja a primeira escolha de preferência associada a psicoterapia. Sendo superior a troca da medicação, psicoterapia isolada ou estimulação magnética transcraniana. E para aqueles pacientes que não respondem a 3 tentativas de potencialização está indicado mudar o antidepressivo ou

estimulação magnética transcraniana. O mesmo vale para troca de anti-depressivos. Se houver 3 trocas sem resposta ou resposta parcial, esta indicada a estimulação magnética transcraniana ou potencialização com uma segunda droga.

Aprovadas pela FDA em 2008 e 2005 as duas novas modalidades de tratamento para depressão são a EMT e a ENV (respectivamente). EMT consiste em um aparelho que emite ondas eletromagnéticas para determinadas áreas cerebrais e sua eficiência apesar de comprovada ainda não é capaz de superar a ECT. Já a ENV consiste em um dispositivo que é implantado na parede torácica esquerda, cuja ação se dá sobre o nervo vago esquerdo. Em geral a ENV só é indicada para casos em que já foram tentados pelo menos 4 antidepressivos e quando o paciente não está na fase de depressão aguda pois os efeitos podem demorar meses para aparecer. (QUEVEDO et al, 2019, p.221).

Thase e Conolly (2019) também dizem em seu artigo que em caso de DRT severa umas das principais alternativas de tratamento é a ECT, sendo primeira linha de tratamento em caso de: ideação suicida com intenção; desnutrição, perda importante de peso, desidratação por conta de recusa alimentar; catatonia maligna; depressão grave com sintomas psicóticos. Apesar da alta eficácia quando comparada inclusive com a própria farmacoterapia, a ECT está ligada a efeitos adversos, riscos de segurança, restrições logísticas e recusa do paciente, e os índices de recidiva após a remissão são elevados, principalmente em pacientes com DRT.

A ECT é capaz de promover efeitos rápidos no tratamento da depressão refratária e seu uso é capaz de junto com a farmacoterapia prevenir recaídas como foi determinado em um estudo feito em pacientes com depressão severa a partir de 60 anos de idade. (KELLNER et al apud PANDARAKALAM, 2018).

Apesar disso, Quevedo et al (2018) chega a afirmar em sua obra que as taxas de recaída das pessoas com depressão resistente em uso de ECT são altas, podendo chegar

a 80% nos primeiros seis meses nas situações nas quais o tratamento medicamentoso não foi mantida após sucesso terapêutico inicial.

Complementarmente Chaves e Paraventi (2016) afirmam que:

A ECT geralmente é um tratamento de primeira linha em determinadas circunstâncias clínicas, como em casos de ideação suicida aguda, presença de sintomas psicóticos, depressão resistente ao tratamento, catatonia, intolerância a medicações, estado físico rapidamente deteriorante, gestação ou preferência do paciente.

Além das alternativas terapêuticas já ditas até então, atualmente tem-se entrado muito em discussão sobre o uso da Cetamina e Escetamina como drogas antiglutamatérgicas capazes de promover uma melhora rápida em até 110 minutos e consistente dos sintomas porém com baixa duração de efeito (por volta de 7 dias). Um dos pontos mais interessantes dessas drogas foi a eficácia no combate de sintomas até então difíceis de lidar só que de forma rápida (anedonia e ideação suicida). A grande questão dessas medicações é que ainda não foram testadas em um “n” suficiente e pouco se sabe sobre os efeitos do uso prolongado dessas medicações. (QUEVEDO et al, 2019, p.221).

É por esses motivos, dentre outros, que Thase e Connolly (2020) sugerem aos médicos que desejam fazer uso dessas medicações que o faça com cuidado e apenas depois de tentar outras alternativas primeiro inclusive a ECT, a não ser nos pacientes com contraindicação ou que não desejam esse procedimento. Cetamina e escetamina podem ser indicadas para o tratamento de DRT severa desde que os pacientes não tenham sintomas psicóticos ou tenham sido falhas as terapias anteriores.

## 5.2 Vias de administração

Atualmente, é evidente que existem muitos modos de administração das drogas escetamina e cetamina. No entanto, ao discorrer sobre isso, abordamos de modo elucidativo estudos científicos que analisaram isoladamente a via de cada medicamento ou de forma comparativa com objetivo de esclarecer com base teórica as melhores condutas com relação a via de administração para o paciente.

Em 2019, a Food and Drug Administration aprovou o Spravato (escetamina) spray nasal, associado com um antidepressivo oral, como tratamento da depressão resistente ao tratamento em adultos. A eficácia da mesma foi estudada em três ensaios clínicos de curto prazo e um ensaio de manutenção do efeito de longo prazo.

Foi notável que o spray nasal Spravato, em um dos estudos de curto prazo, apresentou efeito estatisticamente significativo em comparação com o placebo na gravidade da depressão, e algum efeito foi observado em dois dias. Os outros dois estudos não atenderam aos testes estatísticos pré-especificados para demonstrar a eficácia. Já no estudo de manutenção do efeito de longo prazo, os pacientes em remissão estável ou com resposta estável que continuaram o tratamento com Spravato mais um antidepressivo oral experimentaram um tempo estatisticamente significativamente maior para recidiva dos sintomas depressivos do que os pacientes em spray nasal com placebo mais um antidepressivo oral.

De acordo com o pesquisador sênior Lucas C. Quarantini (2020), MD, PhD, Divisão de Psiquiatria, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil, em entrevista a Medscape Medical News, a escetamina intravenosa (IV) é tão segura e eficaz quanto a cetamina IV para pacientes com depressão resistente ao tratamento. O mesmo participou do primeiro ensaio clínico randomizado comparando diretamente a cetamina e a esketamina intravenosas.

Em relação a pesquisa supracitada, foi elucidado que a escetamina não foi inferior à cetamina na remissão dos sintomas depressivos 24 horas após uma única dose IV; e os dois tratamentos tiveram perfis de efeitos colaterais semelhantes, disse Quarantini. Apesar de a cetamina ter mostrado uma tendência a ter um efeito antidepressivo mais duradouro em comparação com a escetamina, a diferença não atingiu significância estatística e deve ser avaliada em estudos futuros, observam os pesquisadores.

Atualmente, as novas pesquisas são particularmente importantes para situações em que a cetamina ou a escetamina intranasal, que foi recentemente aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA, não estão disponíveis. “Como esse é o cenário aqui no Brasil, e provavelmente em muitos outros países, todos os pacientes dessas localidades serão beneficiados com esse achado”, disse Quarantini.

Em contraponto, Anees Bahji (2020) em uma revisão sistemática e metanálise, a cetamina intravenosa parece ser mais eficaz do que a esketamina intranasal no tratamento da depressão. A pesquisa abordou 24 ensaios representando 1877 participantes foram agrupados. Cetamina racêmica em relação à esketamina demonstrou maior resposta geral (RR = 3,01 vs. RR = 1,38) e taxas de remissão (RR = 3,70 vs. RR = 1,47), bem como abandono menor (RR = 0,76 vs. RR = 1,37).

Paul Glue (2020) apresentou um estudo aberto de dose múltipla não controlado de dose flexível em sete pacientes com depressão ou ansiedade resistente ao tratamento, que demonstraram anteriormente melhora do humor com a cetamina subcutânea que avaliou a segurança e eficácia de comprimidos de cetamina de liberação prolongada em pacientes com depressão e ansiedade resistentes ao tratamento. Buscou-se uma formulação oral com absorção retardada com o objetivo de minimizar os efeitos adversos em relação as outras vias de administração.

Os benefícios nas avaliações de ansiedade e depressão ocorreram de modo gradual no decorrer de 96 horas. Todos os pacientes tiveram melhora maior que 50% nas classificações de humor. Portanto, foi concluído que a segurança e tolerabilidade da cetamina pode ser melhorada com uma formulação oral de liberação prolongada. O início da melhora do humor é brevemente retardado em comparação com a dosagem parenteral. Tais resultados contribuem para o desenvolvimento de comprimidos de cetamina de liberação prolongada para o tratamento de depressão resistente e transtornos de ansiedade.

### 5.3 Dosagem

Segundo o banco de dados da FDA, a dosagem recomenda do Spravato na fase de ataque, que dura de 1 a 4 semanas, é administrada com dose inicial de 56 mg no primeiro dia e nas doses subsequentes pode ser de 56 ou 84 mg em adultos sendo administradas ceca de 2 vezes por semana.

Já na fase de manutenção, entre a quinta e oitava semana, o medicamento é administrado 1 vez por semana em 56 ou 84 mg. Por fim, após a nona semana em diante, a dose é de 56 ou 84 mg administradas a cada 2 semanas ou 1 vez por semana; a frequência da dosagem deverá ser individualizada para a menor frequência de dose capaz de manter a remissão da depressão/ gerar resposta.

A medicação SPRAVATO é usada somente como forma nasal. O dispositivo nasal fornece um total de 28 mg de escetamina. Para evitar a perda de medicamento, não se deve preparar o dispositivo antes de usar. Usar 2 dispositivos (para uma dose de 56 mg) ou 3 dispositivos (para uma dose de 84 mg), com um descanso de 5 minutos entre o uso de cada dispositivo.

No estudo randomizado de Fernanda S. Correa-Melo (2019), os indivíduos foram inscritos para receber uma única dose subanestésica de cetamina racêmica IV (0,5 mg / kg; n = 29) ou esketamina IV (0,25 mg / kg; n = 34) por 40 minutos. Os resultados mostraram que a esketamina não é inferior à cetamina, conforme determinado pela Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS).

Seguindo a mesma lógica, na pesquisa de Andrade C, (2017), concluiu de modo mais integral em relação as formas de administração da dosagem que a cetamina, administrada em doses subanestésicas, é um tratamento off-label eficaz para depressão grave e mesmo refratária ao tratamento.

A droga cetamina é usualmente administrada na dose de 0,5 mg / kg, mas alguns pacientes podem responder a doses tão baixas quanto 0,1 mg / kg, e outros podem requerer até 0,75 mg / kg. A dose de cetamina é administrada convencionalmente por 40 minutos; no entanto, a segurança e a eficácia foram demonstradas em sessões com duração entre 2 e 100 minutos. A administração em bolus é segura e eficaz quando o medicamento é administrado por via intramuscular ou subcutânea. Considerando que a via intravenosa é a mais comumente empregada.

Os pacientes recebem uma única sessão de tratamento ou um curso de tratamento durante a fase aguda, e o tratamento raramente pode ser continuado por semanas a anos para estender e manter os ganhos do tratamento em casos refratários. Quando assim estendida, talvez seja melhor individualizar a frequência ideal, em que a cetamina é dosada um pouco antes de se esperar que o efeito da sessão anterior passe.

Em um outro estudo liderado por pesquisadores do Massachusetts General Hospital (MGH), foi identificado os mesmos níveis de dosagem subanestésica da cetamina já citados por Fernanda S. e Andrade C., que parecem proporcionar alívio significativo dos sintomas de pacientes com depressão resistente ao tratamento.

No entanto, a maior parte dessas pesquisas utilizaram uma dose intravenosa padrão de 0,5 mg / kg, deixando a determinação da dosagem ideal incerta. Como forma de investigar essa questão, o MGH testou quatro dosagens diferentes de cetamina - 0,1 mg / kg, 0,2 mg / kg, 0,5 mg / kg e 1,0 mg / kg - em comparação com um placebo "ativo".

Na edição de outubro de 2018 da *Molecular Psychiatry*, eles descreveram, de acordo com a escala de depressão padrão, que as pessoas que receberam cetamina tiveram benefício significativamente maior dos sintomas durante os três dias após a infusão do que aqueles no grupo de controle ativo. A comparação dos níveis de dosagem, após o ajuste para comparações múltiplas, encontrou melhora estatisticamente significativa em comparação com o grupo de controle apenas para participantes que receberam doses de 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg. A dose baixa de 0,1 mg/kg produziu alívio significativo apenas antes do ajuste, e a dose de 0,2 mg/kg não mostrou quaisquer benefícios significativos. De acordo com os autores, é provável que a falta de eficácia no nível de 0,2 mg/kg possa refletir o pequeno tamanho dos grupos de tratamento e o fato de que os participantes desse grupo tendiam a ser mais resistentes ao tratamento no início.

Maurizio Fava (2018), professor de psiquiatria da família de Slater na Harvard Medical School, acrescenta: "Além de apoiar a eficácia da cetamina intravenosa para pacientes com depressão resistente ao tratamento, nosso estudo também sugere que mesmo doses mais baixas podem ser eficazes em alguns pacientes. Investigação adicional deve examinar a eficácia de doses repetidas de cetamina, bem como se doses mais altas podem exigir administração menos frequente."

Ademais, no estudo de Paul Glue (2020) os detalhes da formulação dos comprimidos utilizados foram de 60 mg. No primeiro dia, depois de um jejum noturno, os pacientes receberam uma dose de 60 mg às 8 horas da manhã e 60-120 mg às 20 horas. No decorrer dos dias 2 a 4, os pacientes podiam receber doses de 60 a 240 mg de

12 horas, com a dose final sendo administrada em 72 horas. A dose real administrada a cada participante foi baseada na melhora ou não dos sintomas, junto com avaliações de segurança e tolerabilidade. O intervalo de dose selecionado foi baseado em dados de segurança e tolerabilidade de um estudo anterior com voluntários saudáveis. O início da melhora do humor é ligeiramente atrasado com uso de comprimidos em comparação com a dosagem parenteral.

## 5.4 Efeitos adversos

De acordo com o banco de dados da FDA (2019), pelo fato de haver risco de resultados adversos graves decorrentes da sedação e dissociação causada pela administração do Spravato e ao potencial de abuso e uso indevido do medicamento, ele está disponível apenas por meio de um sistema de distribuição restrito, sob uma Estratégia de Avaliação e Mitigação de Risco (REMS).

O rótulo do Spravato apresenta uma caixa de advertência que relata que os pacientes estão sob risco de sedação e dificuldade de atenção, julgamento e raciocínio (dissociação), abuso e uso indevido e pensamentos e comportamentos suicidas após a administração do medicamento.

Já os efeitos secundários mais frequentemente experimentados por participantes tratados com Spravato nos ensaios clínicos foram dissociação, tonturas, náuseas, sedação, vertigem, hipoestesia, ansiedade, letargia, aumento da pressão arterial, vômitos e embriaguez.

As pessoas com patologias como hipertensão instável ou mal controlada ou distúrbios vasculares aneurismáticos pré-existentes podem estar em maior risco de

efeitos adversos cardiovasculares ou cerebrovasculares. O Spravato pode prejudicar a atenção, julgamento, pensamento, velocidade de reação e habilidades motoras. Os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas até o dia seguinte após um sono reparador. Spravato pode causar danos fetais e mulheres com potencial reprodutivo devem considerar o planejamento e prevenção da gravidez; as mulheres não devem amamentar durante o tratamento.

De acordo com os outros estudos, de modo geral, independente da via de administração, assim como Fernanda S. Correa (2019) afirma em sua pesquisa a respeito da esketamina IV e a cetamina IV, os medicamentos foram seguros e bem tolerados. Consistente com estudos anteriores, os efeitos colaterais mais frequentes foram sintomas dissociativos, incluindo desrealização, despersonalização e alterações cardiovasculares como aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, que ocorreram igualmente nos grupos. Não houve eventos adversos graves em nenhum dos grupos de estudo.

Por Paul Glue (2020) a cetamina oral foi segura e bem tolerada, sem alterações nos sinais vitais e com um único relato breve de dissociação. Foi avaliado que a cetamina pode induzir seu próprio metabolismo, isso porque a proporção de norcetamina para cetamina aumentou em 96 horas. As concentrações séricas de fator neurotrófico derivado do cérebro não se alteraram durante o estudo. Os efeitos colaterais que definem a cetamina são dissociação e aumento da pressão arterial.

## 7 – CONCLUSÃO

Muitos autores e pesquisadores têm procurado avaliar o uso dessa substância para o tratamento da DRT e alguns consensos já estão se consolidando na literatura no que diz respeito a essas medicações. Já está estabelecido que a escetamina ou a própria cetamina desempenham um papel fundamental para remissão de pacientes de episódios de crises graves de depressão tendo um papel importante no que diz respeito a redução da ideação suicida e da anedonia (sintomas de mais difícil tratamento). Mas o uso de tal substância está indicada apenas para aqueles paciente com depressão grave sem sinais e sintomas psicóticos.

Apesar de ter um grande impacto no tratamento da depressão resistente a grande questão dessas medicações é no que diz respeito aos seus efeitos colaterais. Pouco se sabe sobre como essas medicações agem cronicamente no organismo. Vale ressaltar que, além do risco de efeitos colaterais importantes como elevação da pressão arterial, dissociação, sintomas psicóticomiméticos, devido ao risco potencial de abuso, essas drogas devem ser usadas apenas de forma controlada e supervisionada por um profissional médico.

Nesse contexto, é uma medicação que, apesar de recente e pouco conhecida para o tratamento de DRT, tem se mostrado como um grande avanço na medicina psiquiátrica. Evidencia-se, portanto, que o uso da escetamina e da cetamina poderão ser a chave para o tratamento de depressão tendo como base os estudos já apresentados. Por tal motivo faz-se necessários estudos prospectivos de maior duração para determinar as conseqüências do uso prolongado dessa medicação afim de torná-la presente como um importante arsenal na prática clínica.

## 8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5 ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 18/2013.

CHAVES, Ana Cristina; PARAVENTI, Felipe. *Manual de Psiquiatria Clínica*. 1 ed. São Paulo: Roca, 03/2016.

CORREIA-MELO, Fernanda S. et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. *Journal of Affective Disorders*, v. 264, p. 527-534, 2020.

CORREIA-MELO, Fernanda S. et al. Comparative study of esketamine and racemic ketamine in treatment-resistant depression: protocol for a non-inferiority clinical trial. *Medicine*, v. 97, n. 38, 2018.

INSTITUTE FOR CLINICAL AND ECONOMIC REVIEW. Esketamine for the treatment of treatment-resistant depression: effectiveness and value. 2019.

OPAS Brasil - **Folha informativa – Depressão**, 2018. [Internet] Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095)>. Acesso em 21/05/2020.

PANDARAKALAM, J. Paul. **Challenges of Treatment-resistant Depression**. PubMed, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267518/>. Acesso em: 31/10/2020.

QUEVEDO, João; NARDI, A. Egídio; SILVA, A. Geraldo. **Depressão: Teoria e clínica**. 2 ed. Porto alegre: Artmed, 2019.

THASE, Michael; CONNOLLY, K. Ryan. Ketamine and esketamine for treating unipolar depression in adults: Administration, efficacy, and adverse effects. **UpToDate**, 2019. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/ketamine-and-esketamine-for-treating-unipolar-depression-in-adults-administration-efficacy-and-adverse-effects?search=esketamine&source=search\\_result&selectedTitle=1~5&usage\\_type=def](https://www.uptodate.com/contents/ketamine-and-esketamine-for-treating-unipolar-depression-in-adults-administration-efficacy-and-adverse-effects?search=esketamine&source=search_result&selectedTitle=1~5&usage_type=def)>

ault&display\_rank=1>. Acesso em 21/05/2020.

THASE, Michael; CONNOLLY, K. Ryan. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression. UpToDate, 2019. Disponível em:  
<[https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-choosing-treatment-for-resistant-depression?search=esketamina&source=search\\_result&selectedTitle=2~5&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-choosing-treatment-for-resistant-depression?search=esketamina&source=search_result&selectedTitle=2~5&usage_type=default&display_rank=2)>. Acesso em 21/05/2020.

WEI, Yan; CHANG, Lijia; HASHIMOTO, Kenji. A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, p. 172870, 2020. Disponível em:  
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305720300289>>. Acesso em 21/05/2020.