Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.06,2024

ISSN 2178-6925

O USO DE CETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

THE USE OFF KETAMINE IN THE TREATMENT OF DEPRESSION

Emilly Thayná Leite Veras
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-4806-3064
Centro Universitário - UNIFAVIP/WYDEN, Brasil
E-mail: emillytlveras@gmail.com

Lorena de Oliveira Cavalcanti
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-9620-9555
Centro Universitário – UNIFAVIP/WYDEN, Brasil
E-mail: lorena050517@outlook.com

João Gomes Pontes Neto
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9294-9448
Centro Universitário - UNIFAVIP/WYDEN, Brasil
E-mail: joao.gnetos@unifavip.edu.br

Resumo:

O presente estudo teve como objetivo revisar o conhecimento da literatura científica sobre a utilização de cetamina no tratamento da depressão. A depressão afeta 17% da população ao longo da vida e 15% no Brasil, sendo uma das principais causas de incapacidade global segundo a OMS. Com etiologia multifatorial (biológica, genética e psicossocial), um terço dos pacientes não responde aos tratamentos tradicionais, como antidepressivos tricíclicos e ISRSs. A cetamina, inicialmente usada como analgésico, tem se mostrado eficaz como antidepressivo, especialmente para depressão resistente, proporcionando alívio rápido dos sintomas. Foi realizado um estudo de revisão de literatura nas bases de dados: pubmed, MEDLINE, SciELO e Google Acadêmico, com o objetivo de avaliar o potencial da cetamina no tratamento da depressão. A cetamina, administrada endovenosa ou subcutaneamente, oferece alívio rápido dos sintomas depressivos e ideação suicida, devido ao bloqueio dos receptores NMDA e modulação da atividade glutamatérgica. Concluiu-se que a cetamina é eficaz para tratar depressão resistente, mas são necessárias mais pesquisas para definir a posologia ideal. Apesar dos resultados positivos da cetamina no controle da depressão resistente e ideação suicida, seu alto custo limita o acesso para a população em geral. Políticas econômicas e públicas são necessárias para reduzir esses custos e aumentar a acessibilidade ao tratamento, o que pode diminuir significativamente os casos de depressão resistente.

Palavras-chave: Cetamina, depressão, tratamento

ISSN 2178-6925

Abstract:

The present study aimed to review the knowledge of the scientific literature on the use of ketamine in the treatment of depression. Depression affects 17% of the population over a lifetime and 15% in Brazil, being one of the leading causes of global disability according to the WHO. With a multifactorial etiology (biological, genetic, and psychosocial), one-third of patients do not respond to traditional treatments, such as tricyclic antidepressants and SSRIs. Ketamine, initially used as an analgesic, has proven effective as an antidepressant, especially for treatment-resistant depression, providing rapid relief of symptoms. A literature review study was conducted using databases: PubMed, MEDLINE, SciELO, and Google Scholar, with the aim of evaluating the potential of ketamine in treating depression. Ketamine, administered intravenously or subcutaneously, offers rapid relief of depressive symptoms and suicidal ideation, due to NMDA receptor blockade and modulation of glutamatergic activity. It was concluded that ketamine is effective in treating treatment-resistant depression, but more research is needed to define the ideal dosage. Despite ketamine's positive results in controlling treatment-resistant depression and suicidal ideation, its high cost limits access for the general population. Economic and public policies are needed to reduce these costs and increase accessibility to treatment, which could significantly reduce cases of treatment-resistant depression.

Keywords: Ketamine, Depression, Treatment

1 INTRODUÇÃO

Apresentando uma prevalência de 17% ao longo da vida, a depressão caracteriza-se como a condição de saúde mental de mais alta prevalência dentre todos os transtornos psiquiátricos (Carvalho, Pimenta, Simeoni. 2022). A OMS (Organização Mundial de Saúde) reconhece a depressão como uma das principais causas de incapacidade em escala global, classificando-a em 4° lugar. No Brasil, aproximadamente 15% da população sofre com algum subtipo de depressão (Franco *et al.,* 2020).

Esta patologia manifesta-se como uma doença crônica fortemente debilitante. Os episódios depressivos manifestam sintomas como: melancolia, distúrbios do sono, desmotivação, perda de apetite, dificuldade de concentração ou indecisão e até ideação suicida que persistem por ao menos duas semanas. São sintomas convenientes para que ocorra prejuízo na saúde física, profissional, funcional e social do paciente (Carvalho, Pimenta, Simeoni, 2022). Embora sua elevada prevalência, sua etiologia não é plenamente entendida (Kowalski, Delanogare, Oliveira, 2021).

Referente aos fatores etiológicos, a literatura revela ser uma doença multifatorial. O início é relacionado a causas biológicas, genéticas e psicossociais. Fatores estressantes e eventos marcantes durante a vida podem anteceder o episódio de depressão, que pode causar alterações biológicas no cérebro afetando a atividade de neutotransmissores e redução de sinapses. Numa perspectiva fisiopatológica, a teoria monoaminérgica é a hipótese mais dominante para explicar a depressão, onde

ISSN 2178-6925

ocorre déficits na transmissão das monoaminas como serotonina, dopamina e norepinefrina, relacionadas a regulação do humor. Além da teoria em relação ao desequilíbrio entra a ação do GABA e glutamato no cérebro, neurotransmissores que são fundamentais para um bom funcionamento do cérebro (Carvalho, Pimenta, Simeoni, 2022).

Inúmeros avanços significativos no tratamento dos transtornos depressivos foram alcançados nos últimos 50 anos, incluindo o desenvolvimento de fármacos antidepressivos como antidepressivos tricíclicos (AT) e inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS's) (Franco *et al*., 2020). A farmacoterapia é o tratamento de primeira linha e o plano terapêutico baseia-se em etapas visando efeito terapêutico e melhora clínica. Esse tratamento inicial possui uma boa resposta terapêutica, no entanto, não é uma opção eficaz em pelo menos um terço dos pacientes fazendo necessário buscar formas alternativas de tratamento (Carvalho, Pimenta E Simeoni, 2022).

A saúde mental é uma área que exige grande demanda de novos fármacos, entretanto, tem sido gradativamente desatendida de um ponto de vista de investimento por parte da indústria farmacêutica global e então a capacitação de tratamento mantém-se sendo um desafio c O NMH (National IInstitute of Mental Health) considera o surgimento da terapia intravenosa com cetamina como o "avanço mais importante no tratamento antidepressivo em décadas (Franco *et al*., 2020). A cetamina, utilizada como analgésico desde 1970, tem demonstrado efeito antidepressivo e anti-suicida tornando-se uma possível alternativa em casos que demandam efeitos rápidos e eficazes (Kowalski, Delanogare E Oliveira, 2021).

Os efeitos antidepressivos da cetamina resultam do aumento da liberação pré-sináptica de glutamato, com aumento da sinalização celular no receptor glutamatérgico. Chamam atenção duas características da resposta antidepressiva: a habilidade de manifestar-se em minutos ou horas após a dissociação mental transitória e o fato de ter ocorrido, principalmente, em pacientes resistentes ao tratamento (Kowalski, Delanogare E Oliveira, 2021).

Este estudo tem como objetivo revisar e condensar o conhecimento da literatura científica sobre a utilização de cetamina no tratamento da depressão,

ISSN 2178-6925

avaliando o potencial antidepressivo e esclarecendo dúvidas relacionadas a essa terapia baseada nas publicações científicas dos últimos anos.

2 METODOLOGIA

Este trabalho baseia-se em uma revisão integrativa da literatura científica, incluindo estudos clínicos, revisões e artigos relacionados ao uso de cetamina no tratamento da depressão. Foi feito levantamento em base de dados eletrônicos: pubmed, MEDLINE, SciELO e Google Acadêmico.

A busca por dados foi feita utilizando os DeCs: Cetamina e Depressão. A pesquisa foi conduzida com base na seguinte pergunta norteadora: “Como a cetamina se compara com outras terapias antidepressivas em termos de eficácia, segurança e efeitos colaterais no tratamento da depressão?”

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos gratuitos completos que explorassem o tema proposto, publicados em português ou inglês, entre 2019 e 2024. Foram excluídos artigos repetidos, estudos em que o acesso ao conteúdo completo não está disponível, os que tratavam da cetamina somente como anestésico, além das pesquisas em que o objeto de estudo não eram seres humanos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca e aplicação dos critérios de inclusão, foram encontrados 1559 artigos. Em seguida, realizou-se uma análise do conteúdo em etapas, conforme descrito por Bardin (1977). Os documentos foram inicialmente selecionados através da leitura do título e resumo, com foco nos objetivos de explorar o potencial antidepressivo da cetamina, incluindo segurança e efeitos colaterais, resultando em 32 documentos.

Além disso, os artigos foram ranqueados e escolhidos de acordo com a classificação de relevância fornecida pela plataforma. A etapa subsequente consistiu na exploração dos materiais, com a leitura completa dos artigos, nos quais as informações foram analisadas e agrupadas em eixos: mecanismo de ação, uso clínico, vantagens e desvantagens, bem como desafios e perspectivas. Por fim, 15 artigos foram selecionados para a interpretação, síntese e conclusão deste estudo. A maioria dos artigos abordava a cetamina isolada.

ISSN 2178-6925

A molécula de cetamina tem caráter anestésico com propriedades dissociativas utilizada via endovenosa e intramuscular para humanos e animais. Na atualidade, continua sendo utilizada com finalidade anestésica em cirurgias de pequena duração e analgesia em diversas espécies animais (Chaves et al., 2021; Magalhães et al., 2018; Santos, Couto, Monteiro, 2022).

O mecanismo de ação da cetamina nos efeitos antidepressivos ainda não é totalmente compreendido. Mendes *et al*. (2023) sugerem que a rápida redução dos sintomas depressivos ocorre devido ao bloqueio dos receptores NMDA, reequilibrando a dinâmica sináptica das vias glutamatérgicas desajustadas. Santos, Couto E Monteiro (2022) indicam que a modulação da atividade glutamatérgica e a promoção da sinaptogênese são fundamentais para sua atividade antidepressiva.

Chaves et al. (2021) acrescentam que o bloqueio do receptor NMDA pela cetamina é o mecanismo responsável pelo efeito anestésico dissociativo. Além disso, estudos clínicos por Kowalski, Delanogare e Oliveira (2021) reforçam que o rápido efeito antidepressivo da cetamina está associado ao aumento da conectividade no córtex pré-frontal e à modulação da via mTOR.

O primeiro relato da ação antidepressiva de doses subanestésicas da cetamina foi feito por Berman *et al*., na década de 2000 e foi um estudo de destaque no campo da investigação sobre distúrbios do humor (Franco *et al*., 2020; Carvalho, Pimenta, Simeoni, 2022). Desde então, os estudos seguintes fortalecem os benefícios terapêuticos no transtorno depressivo maior (TDM), como também em episódios depressivos de pacientes com transtorno bipolar.

Nos estudos sobre a fisiopatologia da depressão dos últimos anos analisaram diversos sistemas neurocomportamentais, circuitos neuronais e uma confusa trama de mecanismos neuroreguladores (Chaves *et al*., 2021). A neurotransmissão desregulada de monoaminas é uma das hipóteses mais estudadas, especialmente a norepinefrina, dopamina e serotonina. É considerável o número de pacientes que desenvolvem o estado de depressão refratária. No que diz respeito às estratégias terapêuticas no tratamento dessa condição, a substituição, combinação e potencialização de antidepressivos e eletroconvulsoterapia (ECT) são as mais utilizadas no momento presente.

ISSN 2178-6925

Na potencialização, não é necessário a suspensão do antidepressivo em uso o que é um ponto positivo por não acontecer redução dos benefícios alcançados anteriormente. Contudo, o aumento das doses e combinações de novas drogas resultam em interações medicamentosas, possível aumento nos efeitos adversos e uma adesão inferior ao tratamento. Uma maior atenção se dá a terapias com menos efeitos adversos e mais eficazes pela facilidade de maior adesão. O tratamento com a cetamina ganha destaque nesse quesito (Chaves *et al*., 2021).

Embora a ECT seja considerada o padrão ouro para casos de Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), seu uso é acompanhado por efeitos colaterais significativos, como a perda de memória, e uma ação relativamente lenta, que pode prejudicar a adesão ao tratamento (Dias et al., 2022; Mascarenhas, Nascimento, Passos, 2022).

A combinação de ECT com cetamina não demonstrou reduzir o número de sessões necessárias para uma melhoria significativa nos escores de depressão, embora não tenha afetado negativamente os parâmetros hemodinâmicos durante o tratamento (Melo et al., 2023). Notavelmente, a cetamina isoladamente mostrou um efeito antidepressivo mais rápido comparado à ECT, com melhorias significativas nos sintomas depressivos observadas já 24 horas após a administração (Kowalski, Delanogare, Oliveira, 2021). Contudo, a falha da ECT, seja por inefetividade ou intolerância aos efeitos colaterais, ainda é uma preocupação importante no manejo da DRT (Santo, Couto, Monteiro, 2022).

Os medicamentos antidepressivos atuais apresentam uma progressão lenta sobre os pensamentos suicidas (Kowalski, Delanogare, Oliveira, 2021). Enquanto a cetamina apresenta alívio nesses sintomas após uma única administração, com melhora clínica perdurando por tempo variável de 7 dias a 6 semanas (Kowalski, Delanogare, Oliveira, 2021; Franco *et al*., 2020; Paula *et al*., 2021). Os efeitos notados foram cumulativos com infusões repetidas três vezes por semana. Esses achados sugerem o potencial uso da substância como tratamento para pensamentos suicida independente de depressão resistente (Mendes *et al*., 2023).

Melo *et al.* (2023), afirmam que não foram constatadas evidências nos efeitos quanto à via de administração. O estudo realizado por Franco *et al.,* em 2020 comparou as vias de administração e concluiu a via subcutânea (SC) como aparentemente mais vantajosa, em razão de essa via ser a de mais simples

ISSN 2178-6925

administração, além de apresentar menos riscos de efeitos cardiovasculares. A mesma via foi principal em relação à via endovenosa também no estudo de Chaves *et al.* (2021), reforçando o argumento do estudo anterior.

Franco *et al.*, (2020) revela que o uso da cetamina para tratamento da depressão, no Brasil, ainda se enquadra como prática “off-label”. Até então, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelecia o uso somente em protocolos de pesquisa, entretanto, em novembro de 2020, foi aprovado o spray nasal para o tratamento de depressão grave. Spravato, o nome comercial desse medicamento, tem como princípio ativo a molécula escetamina que é um dos isômeros que forma a molécula cetamina.

São encontradas divergências na literatura quanto à posologia e duração do tratamento em razão de estudos como o de Mendes *et al.* (2023) apresentarem que em regime de infusão única semanal num período superior a 4 semanas, não foram obtidos resultados significativos, contudo, esse autor julga ser uma terapia eficaz. Outros autores também julgam a terapia eficaz (Kowalski, Delanogare, Oliveira, 2021; DIAS *et al.,* 2022; Mascarenhas, Nascimento, Passos, 2022; Melo *et al.,* 2023; Fernandes *et al.,* 2023).

O uso de cetamina no tratamento da depressão não é uma alternativa popular por também ser uma alternativa um tanto recente. Validando então a razão de não estar presente na prática cotidiana da maior parte dos especialistas (Santos, Couto, Monteiro, 2022). Numa perspectiva que leva em consideração os resultados e objetivo deste estudo, observou-se que muitas vezes a resposta ao tratamento com cetamina foi positiva para a DRT, baseado no parecer de autores distintos estudados e com a confirmação de dados através das escalas de avaliação da depressão utilizadas: Escala de Depressão de Montgomery e Asberg (MADRD) e Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HDRS).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados desta pesquisa implicam em termos de eficácia, segurança e efeitos colaterais no tratamento da depressão, revela que a cetamina é uma forte candidata para integrar o conjunto terapêutico recomendado por diretrizes internacionais. Estudos demonstram que a cetamina não apenas limita rapidamente

ISSN 2178-6925

os sintomas depressivos e a ideação suicida, mas também oferece uma formulação intranasal que é rápida e segura, o que é crucial para pacientes com iminente risco de suicídio. No entanto, a literatura ainda carece de estudos multicêntricos com muitos participantes, o que limita a generalização dos achados atuais.

Conclui-se que a cetamina tem mostrado uma resposta positiva no tratamento de quadros de DRT e TDM, com resposta rápida e poucos efeitos adversos. No entanto, ainda há necessidade de pesquisas adicionais para definir a posologia ideal, incluindo o número de infusões semanais e o período necessário para obter um efeito terapêutico eficaz. A dosagem mínima eficaz da cetamina para DRT ainda não está claramente estabelecida, embora as estimativas atuais sejam promissoras.

Apesar de seus resultados positivos no controle da depressão resistente e da ideação suicida, o alto custo da cetamina limita seu acesso à população em geral. Portanto, políticas econômicas e públicas são necessárias para reduzir o custo e aumentar a acessibilidade ao tratamento, o que poderia reduzir significativamente os casos de depressão resistente. Ademais, dada a escassez de estudos sobre o uso prolongado da cetamina, futuros ensaios clínicos devem focar na avaliação da sua segurança e eficácia a longo prazo.

5. REFERENCIAS

CARVALHO, Ana Júlia; DE BRITO PIMENTA, Stéfany Bruna; SIMEONI, Adélia Rocha. Uso da escetamina intranasal no tratamento da depressão resistente: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 16, p. e430111638613-e430111638613, 2022.

DE ANDRADE CHAVES, Victória Augusta; FUKUCHI, Thais Mayumi Komatsu; PETRY FILHO, Luiz Fernando; SAAD VAZ, Rogério; ZALESKI, Tânia. Avaliação da eficácia da terapia a longo prazo com cetamina para pacientes com depressão refratária. **Saúde pública no século xxi: uma abordagem sobre a medicina**, v. 2, 2021.

DE PAULA, Ana Clara Abreu Lima; DE ARAÚJO, Carolina Lopes; DE MOURA, Marina Codevilla Santana; JUNQUEIRA, Leonardo de Paula. O uso terapêutico da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão bibliográfica. **Archives of Health**, v. 2, n. 4, 2021.

DE MELO, I. R.; OLIVEIRA, A. L. F.; LESSA, V. J. C.; CAVALCANTI, I. de F.; ALVES, M. F. T.; DE LIMA, F. G. P. S. Eficácia da utilização de Cetamina, Esquetamina e Midazolam para pacientes com transtorno depressivo resistente ao tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, 2023.

FERNANDES, Eduardo Lasmar; AMÂNCIO, Natália de Fátima Gonçalves; CAIXETA, Catia Aparecida Silveira; SATURNINO, Alanna Simao Gomes. Principais tratamentos alternativos para a Ansiedade e Depressão: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 1, 2023.

FRANCO, Fernanda Moreira; LIMA, Ana Julia Modesto; ALVES, Natana Carol; SILVA, Rafaela Beatriz; BRAGA, Talita. Os efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento. **Brazilian Journal of Development,** v. 6, n. 6, 2020.

KIM, Ji-Woon; SUZUKI, Kanzo; KAVALALI, Ege T.; MONTEGGIA, Lisa M**.** Ketamine: Mechanisms and Relevance to Treatment of Depression. **Annual Review of Medicine**, v. 75, p. 129-143, 2024.

KOWALSKI, Layza; DELANOGARE, Eslen; DE OLIVEIRA, Tiago Bittencourt. Um novo olhar para o tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão dos estudos clínicos realizados com cetamina e escetamina. **VITTALLE - Revista de Ciências Da Saúde**, v. 33, n. 3, 2021.

KRYSTAL, John H; KAYE, Alfred P.; JEFFERSON, Sarah; GIRGENTI, Matthew J.; WILKINSON, Samuel T.; SANACORA, Gerard; ESTERLIS, Irina Ketamine and the neurobiology of depression: Toward next-generation rapid-acting antidepressant treatments. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America***,* v. 120, n. 49, p. e2305772120, 2023.

MASCARENHAS, Anderson Lima; NASCIMENTO, Marinalva Cerqueira; PASSOS, Marcos Paulo. Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 16, 2022.

MENDES, Lucas Ferrari da Silva; BEZERRA, Camila de Sá; PIAUILINO, Bárbara Cândida Nogueira; SOUSA, Lourivan Leal de; LEAL, Anne Kaline Marques Portela; MOURA, Paulo Ricardo de Sousa e Silva; SILVA, Lucas Solano Aaraújo da; NORONHA, Maria Yasmin de Ccarvalho; MENEZES, Antônio Gleysson Vieira Abreu. Potencial terapêutico da cetamina em transtornos depressivos**. Research, Society and Development***,* v. 12, n. 2, 2023.

RAMADAN, Abdullah Mohammed; MANSOUR, Islam Ahmed. Could ketamine be the answer to treating treatment-resistant major depressive disorder? ***General Psychiatry***, v. 33, n. 5, p. e100227, 2020.

SANTOS, Juliana Machado Leal dos; COUTO, Hugo Leonardo de Oliveira; MONTEIRO, Denilson Carreiro. Inibidores da monoaminoxidase e cetamina intravenosa: uma associação segura? **Debates Em Psiquiatria**, v. 12, 2022.

ZACCARELLI-MAGALHÃES, Julia; FUKUSHIMA, André Rinaldi; RICCI, Esther Lopes; SPINOSA, Helenice De Souza. Novas tendências do uso da cetamina nos transtornos de depressão: implicações no desenvolvimento da progênie. **Cadernos de Pós-Graduação Em Distúrbios Do Desenvolvimento**, v. 18, n. 1, 2018.