

Capítulo 28

EVIDÊNCIAS DO USO DA QUETAMINA NA DEPRESSÃO UNIPOLAR E BIPOLAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA

MARIANA SOUZA DE ARAÚJO¹
BEATRIZ VIEIRA CAVALCANTE¹
SAULO DE TARSO CAMELLO DE OLIVEIRA¹
DANYELA POLARY BESSA PARENTE¹
LETÍCIA PEIXOTO FREIRE¹
LUIS PHILIPPE BRITO SANTOS¹
LETÍCIA MARTINS FONSECA¹
LARA PONTES CUNHA¹
BEATRIZ ARRAES MOURÃO¹
MATIAS CARVALHO AGUIAR MELO²

1. Discente - Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR).
2. Docente – Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR).

Palavras Chave: Quetamina; Depressão; Tratamento.

INTRODUÇÃO

Conforme estabelecido pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V (DSM-V), a depressão pode ser definida como um período de tristeza suficientemente profundo ou persistente, capaz de acarretar danos prejudiciais ao funcionamento do indivíduo, muitas vezes resultando na diminuição de seu interesse ou prazer em atividades anteriormente gratificantes (APA, 2014).

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde, a depressão é a principal causa de incapacidade no mundo, afetando quase 300 milhões de indivíduos em todo o mundo (OPAS, 2024). Dados populacionais recentes realizados em território nacional estimam que 10,4% da população brasileira demonstram um quadro de depressão no decorrer de 1 ano (BROMET *et al.*, 2011).

A etiologia desse transtorno ainda permanece desconhecida, embora estudos sugiram uma associação com fatores genéticos, alterações nos níveis de neurotransmissores, disfunção neuroendócrina e elementos psicossociais. O diagnóstico desse distúrbio é fundamentado pela história clínica obtida. O tratamento pode envolver o uso de medicamentos, como antidepressivos, a psicoterapia, especialmente a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), ou uma combinação de ambos, e, em casos específicos, eletroconvulsoterapia ou estimulação magnética transcraniana rápida (EMTr).

Embora os sintomas depressivos possam ser reduzidos algumas semanas após o início dos antidepressivos convencionais, por exemplo, aproximadamente um terço dos pacientes não consegue obter uma recuperação significativa. Consequentemente, há uma busca contínua por tratamentos eficazes para a depressão em suas diferentes apresentações, seja ela unipolar ou bipolar.

As causas dessa baixa resposta à terapêutica pode ser bastante variadas, desde a dificuldade de adesão plena do paciente com a propedêutica à resistência natural aos efeitos farmacológicos. Nestes casos, costumeiramente utiliza-se o termo de Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), fato que contribui para a alta prevalência dessa patologia na população mundial em geral. De fato, um estudo realizado com a população com depressão na América Latina revelou uma porcentagem de 29% DRT, com o Brasil assumindo o posto de taxas mais elevadas, com 40% de pacientes que apresentam essa condição.

Existem diversas estratégias de tratamento para pacientes depressivos que possuem resistência ao tratamento. Como primeira linha não farmacológica, a TCC é a escolha padrão para este perfil, seguido de outras psicoterapias. Caso a modificação dos fármacos seja a melhor opção para o tratamento, melhorar-se-á a conduta farmacológica, seguindo estratégias que visam potencializar a sua ação, dentre as quais podemos citar a otimização da dose, a substituição do antidepressivo, e a adição de outra medicação (GONÇALVES *et al.*, 2022). Também há evidências de melhorar com outras terapias, como a Neuroestimulação por eletroconvulsoterapia e até mesmo terapias auto pessoais baseadas em *mindfulness*.

Nos últimos anos, numerosas pesquisas têm vinculado o uso da Quetamina à melhora de estados de humor, principalmente no manejo do Transtorno Depressivo. O Cloridrato de Ceta-
mina, também conhecido como Quetamina ou "Special K", descoberto na década de 1960, é um anestésico geral empregado em procedimentos cirúrgicos de curta e longa duração que não requerem relaxamento muscular. Sua ação antagonista de receptores do glutamato/aspartato (receptores N-metil-D-aspartato ou NMDA) foi evidenciada, sendo o glutamato um

importante neurotransmissor envolvido na modulação de variadas atividades cerebrais (RAMADAN & MANSOUR, 2020). Assim, a cetamina passou a ser alvo de diversas pesquisas para entender seu potencial de regulação neuronal para transtornos mentais e possibilitar uma alternativa ao tratamento da depressão resistente ao tratamento (DIAS *et al.*, 2022).

Nos Estados Unidos, a *Food And Drug Administration* (FDA), agência federal de regulação e controle de medicamentos, aprovou, em 2019, a comercialização de um isômero da cetamina para a terapia da depressão resistente ao tratamento (RAMADAN & MANSOUR, 2020). É relevante destacar que esse medicamento é contraindicado em casos de significativo aumento da pressão arterial, aumentando a probabilidade de eventos adversos, e em pacientes que manifestam hipersensibilidade à sua composição. Logo, demonstra-se a necessidade de ampliar o escopo de pesquisas sobre a substância, principalmente quando relacionada ao quadro de depressão bipolar, e de permanência de uma avaliação clínica ampla do paciente antes de iniciar a terapêutica.

À luz do exposto, o presente trabalho propõe-se a realizar uma análise aprofundada dos estudos mais recentes que versam sobre o emprego criterioso da quetamina como agente antidepressivo no tratamento de pacientes diagnosticados com depressão unipolar ou bipolar. Paralelamente, procura-se elucidar as vantagens e desvantagens intrínsecas a seu uso, estabelecendo comparações com fármacos já amplamente consolidados na prática clínica.

MÉTODO

A revisão de literatura foi desenvolvida entre os meses de janeiro e fevereiro de 2024. As bases de dados utilizadas foram *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Science Di-*

rect, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), Índice Bibliográfico *Espanõl em Ciencias de la Salud* (IBECS), através do acervo bibliográfico disponível na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), e no acervo bibliográfico da PubMed. Para o levantamento dos dados e trabalhos, utilizaram-se os descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading* (MeSH): “Quetamina”, “Depressão Unipolar”, “Depressão Bipolar” e “Tratamento”, assim como seus respectivos termos em inglês, pareados em seus referentes idiomas, pesquisados pelo esquema de filtragem avançado e com a assistência do operador booleano “AND”. Objetivando selecionar os artigos para compor a revisão de literatura, definiram-se como critérios de inclusão estudos em inglês, português e espanhol, com acesso livre e gratuito. A delimitação temporal utilizada foi de 2019 a 2024. Por critérios de exclusão definiram-se estudos pagos, duplicados, fora do recorte temporal, dissertações, teses e fora da temática proposta.

Os artigos foram escolhidos conforme os critérios estabelecidos, e o processo de revisão foi conduzido seguindo um protocolo estruturado, composto por etapas essenciais. Inicialmente, realizou-se uma leitura exploratória para compreender a amplitude das informações disponíveis e identificar abordagens relevantes. Em seguida, conduziu-se uma leitura seletiva para identificar estudos que estivessem mais alinhados aos objetivos desta revisão. A partir dessa seleção, oito artigos mais pertinentes foram escolhidos como base para a redação final deste trabalho para mostrar o impacto que quetamina em diferentes perspectivas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em contraposição à teoria monoaminérgica, a quetamina, um antagonista do receptor

NMDA, mostrou-se promissora, proporcionando efeitos antidepressivos rápidos e sustentados, especialmente em casos de DRT e ideação suicida. A ação antidepressiva da quetamina está associada à modulação de diversas vias de sinalização cerebral, incluindo liberação de glutamato e dopamina. A aprovação da escetamina pela FDA e EMA para DRT destaca sua eficácia. No entanto, preocupações persistem sobre a segurança da quetamina/escetamina, pois estudos de longo prazo sobre efeitos a longo prazo, dependência e taxas de recaída ainda são limitados. Embora represente uma opção terapêutica necessária para pacientes com DRT, o uso de quetamina deve ser rigorosamente monitorado, considerando possíveis desafios associados ao tratamento de manutenção prolongado e questões de segurança.

Evidências da quetamina na depressão unipolar

Sob a ótica da investigação do uso da quetamina, o estudo de Phillips *et al.* (2019) investigou o efeito antidepressivo da quetamina em doses subanestésicas, em doses de 0,5 mg/kg, diluído em solução salina 0,9%, durante um período de 40 minutos, destacando uma ação rápida, porém transitória. Foram avaliadas respostas de uma única infusão e de doses sequenciais em pacientes com depressão resistente ao tratamento. A pesquisa incluiu 41 participantes em um ensaio cruzado, duplo-cego, aleatório, comparando infusões de quetamina e midazolam (placebo ativo). Após recaída dos sintomas, os participantes receberam seis infusões abertas de quetamina durante duas semanas, seguidas por quatro infusões semanais para respondedores. Resultados mostraram redução significativa nos sintomas depressivos com uma única infusão de quetamina em comparação com midazolam. Infusões repetidas demonstraram efeitos antidepressivos cumulativos, alcan-

çando 59% de resposta após múltiplas infusões, mantendo a redução dos sintomas com infusões semanais.

Abordagem da depressão bipolar

O estudo de Kryst *et al.* (2020) investigou os efeitos da quetamina sobre sintomas depressivos gerais, típicos/melancólicos e atípicos em 68 participantes com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento ou depressão bipolar. Os participantes receberam uma dose intravenosa única de quetamina, e os sintomas foram avaliados utilizando a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), MADRS5 e a Escala de Sintomas Atípicos (SAS). As pontuações totais e individuais melhoraram significativamente no Dia 1 pós-infusão e continuaram a melhorar em relação ao placebo no Dia 3. Os sintomas típicos/melancólicos apresentaram tamanhos de efeito maiores no Dia 1, sugerindo efeitos precoces preferenciais para esses sintomas. Assim, a quetamina parece eficaz no tratamento de sintomas depressivos, com efeitos diferenciais em sintomas típicos e atípicos, especialmente nos estágios iniciais.

Devido às informações limitadas sobre o uso da quetamina em pacientes com depressão bipolar resistente ao tratamento (TRBPD), outro estudo, feito por Zhuo *et al.* (2020), se propõe a investigar a eficácia terapêutica e as alterações cerebrais funcionais associadas ao aumento da substância em discussão por múltiplas infusões em pacientes com TRBPD. O estudo foi desenvolvido durante três semanas e incluiu 38 pacientes com TRBPD, todos os quais receberam uma série de nove injeções de quetamina durante o período do estudo. A Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD) foi usada para avaliar os efeitos da quetamina multi-infusão combinada com estabilizadores de humor. A função cerebral foi avaliada pela

densidade de conectividade funcional global (gFCD). O tratamento adjuvante com múltiplas infusões de quetamina, quando combinado com um estabilizador de humor, poderia efetivamente aliviar os sintomas depressivos durante uma semana, mas os sintomas começaram a recidivar durante a segunda semana. O aumento de quetamina por múltiplas infusões pode aliviar rapidamente os sintomas depressivos em pacientes com TRBPD. Os efeitos clínicos foram visíveis principalmente na primeira semana após o tratamento e parcialmente sustentados durante duas semanas; no entanto, os efeitos terapêuticos e as alterações cerebrais funcionais relacionadas diminuíram acentuadamente a partir do final da segunda semana. Com base nesses achados, observa-se que a eficácia clínica e as alterações cerebrais funcionais induzidas pelo aumento da quetamina são transitórias. Por isso, seu uso pode ser benéfico para pacientes graves, com ideação suicida, efeitos catatônicos ou que colocam em risco a integridade física e psicológica de outros indivíduos.

Possíveis efeitos adversos do uso da quetamina

Além da melhora dos sintomas depressivos, a quetamina pode auxiliar na diminuição gradual de opioides em tratamentos de dores crônicas. Desta forma, podendo ser utilizado em outras patologias cursam com quadros depressivos devido à intensidade e cronicidade. A redução ou substituição de medicamentos leva à redução dos níveis de toxicidade sistêmica, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, contribuindo para o aumento da qualidade de vida do paciente. Quanto aos efeitos deletérios desta droga, destacam-se: aumento da frequência respiratória, alucinações, diplopia, sintomas dissociativos, agitação, náuseas e vômitos (YANG *et al.*, 2020). A utilização prolongada deste composto está associada a potenciais ameaças de enfermi-

dades urinárias severas e persistentes, deterioração cognitiva e possível desenvolvimento de dependência química. Esses riscos, por sua vez, são influenciados pela quantidade administrada e pela extensão da exposição ao composto. Contudo, é crucial salientar que ainda há lacunas na pesquisa que evidenciem os impactos de longo prazo decorrentes da administração sequencial de quetamina, tanto no âmbito do tratamento da dor quanto no contexto da depressão.

Eficácia da quetamina oral

Outrossim, foi estudado o uso da quetamina na apresentação oral. Desse modo, o estudo de Nuñez *et al.* (2020) realizou uma meta-análise para avaliar a eficácia da quetamina oral no tratamento do transtorno depressivo maior. Após a seleção de 10 estudos a partir de 917 artigos identificados, a análise agrupada de três ensaios clínicos randomizados indicou um efeito antidepressivo significativo da quetamina oral. Embora as taxas de remissão e resposta tenham sido marginais em comparação com o placebo no *endpoint*, os efeitos antidepressivos foram observados na segunda semana. Não foram encontradas diferenças significativas nos efeitos colaterais globais entre a quetamina oral e o grupo placebo. A conclusão aponta para uma eficácia marginal no tratamento do transtorno depressivo maior com quetamina oral, sem aumento significativo de eventos adversos. Contudo, os autores sugerem que estudos adicionais com amostras maiores são necessários para confirmar essas descobertas preliminares, considerando diferentes transtornos afetivos, estratégias de dosagem ideais e efeitos a longo prazo.

Uso da quetamina em ambiente hospitalar

No contexto de hospitalizações, existem evidências limitadas sobre os benefícios da

quetamina em pacientes hospitalizados que enfrentam resistência a múltiplos tratamentos, ultrapassando os critérios formais de resistência ao tratamento e lidando com várias comorbidades psiquiátricas. No estudo conduzido por Vestring *et al.* (2024), setenta e sete pacientes, com idade média de $45,1 \pm 13,8$ anos, foram submetidos a tratamento com quetamina, administrada tanto por via intravenosa quanto intranasal (totalizando 1.068 administrações), duas vezes por semana, ao longo de cinco semanas, seguido por terapia de manutenção, quando clinicamente necessário. A avaliação dos efeitos do tratamento foi realizada utilizando a Escala de Depressão de Beck (BDI), enquanto os efeitos colaterais foram monitorados pelos médicos. Durante o estudo, foram observadas mudanças na gravidade da depressão, taxas de resposta e remissão, além de impactos na tendência suicida e na incidência de eventos adversos, associados à dose e ao método de administração. A gravidade da depressão e a tendência suicida diminuíram durante a fase aguda do tratamento, persistindo essas melhorias durante a terapia de manutenção. Aproximadamente 28,9% dos pacientes alcançaram critérios de resposta, enquanto 15% atingiram critérios de remissão. A resposta inicial ao tratamento mostrou-se altamente preditiva do resultado no final da fase aguda. Importante destacar que nenhum dos efeitos colaterais relatados exigiu intervenção médica. Notavelmente, a administração intravenosa de quetamina em altas doses (0,75–1 mg/kg) resultou nos efeitos clínicos mais pronunciados. Esses resultados descrevem um regime de tratamento com altas doses de quetamina como clinicamente viável para pacientes hospitalizados com depressão resistente a múltiplos tratamentos.

Comparativo de escetamina e quetamina

A quetamina mostra-se promissora no tratamento de diversos transtornos mentais, especi-

almente na depressão. Contudo, a comparação de diferentes formulações de quetamina ainda carece de clareza. O estudo conduzido por Bahji *et al.* (2021) teve como propósito avaliar a eficácia e tolerabilidade comparativas entre a quetamina racêmica e a escetamina no tratamento da depressão maior, tanto unipolar quanto bipolar. Dentre os aspectos analisados, incluem-se remissão da depressão, variação na gravidade dos sintomas depressivos, propensão suicida, permanência no tratamento, desistências e abandonos devido a eventos adversos.

As evidências de ensaios clínicos randomizados foram sintetizadas utilizando razões de taxas (RRs) para a resposta ao tratamento, remissão do distúrbio, eventos adversos e desistências, além de diferenças médias padronizadas (SMDs) para alterações nos sintomas, por meio de meta-análises de efeitos aleatórios. O estudo abrangeu 24 ensaios, com a participação de 1.877 indivíduos. Em comparação com a escetamina, a quetamina racêmica demonstrou maior resposta global (RR = 3,01 vs. RR = 1,38) e taxas de remissão (RR = 3,70 vs. RR = 1,47), além de apresentar menores índices de desistência (RR = 0,76 vs. RR = 1,37). Destaca-se que a administração intravenosa de quetamina parece ser mais eficaz no tratamento da depressão do que a escetamina intranasal.

Limitações identificadas durante estudo

A análise dos oito artigos selecionados revelou a presença de vieses que evidenciam a necessidade de cautela no que tange a interpretação dos resultados, dessa forma, a baixa disponibilidade de estudos sobre a quetamina associada ao transtorno depressivo unipolar e, sobretudo, ao transtorno bipolar, demonstra uma importante lacuna na literatura atual. A escassez de pesquisas sobre o tópico exprime a necessidade de estudos mais abrangentes no que tange ao efeito da quetamina nessa população. Diante

do exposto, é imperativa a realização de futuras pesquisas que busquem preencher essa lacuna, com o fito de orientar intervenções clínicas e engrandecer a compreensão científica sobre a abordagem de pacientes com transtorno depressivo unipolar e transtorno bipolar.

CONCLUSÃO

Evidências demonstram que a cetamina produz efeitos antidepressivos ágeis e consistentes, muitas vezes, dentro de poucas horas após a administração, proporcionando alívio significativo dos sintomas depressivos. Ademais, a quetamina mostrou-se eficaz na redução

da ideação suicida, uma importante apresentação clínica da depressão grave.

Todavia, mesmo com benefícios evidenciados, é de suma importância reconhecer que o uso da quetamina ainda não está isento de preocupações. É válido questionar e estudar sobre a duração dos efeitos antidepressivos, a frequência ideal de administração e os potenciais efeitos adversos, como sintomas dissociativos e risco de abuso. Em suma, a quetamina representa uma importante adição às múltiplas opções terapêuticas para o tratamento da depressão, oferecendo esperança para aqueles que não responderam adequadamente aos fármacos convencionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BAHJI, A. *et al.* Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 278, p. 542, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.071>.

BROMET, E. *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, v. 9, p. 90, 2011. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>.

DIAS, I.K.S. *et al.* Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 71, n. 3, p. 247, 2022. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000371>.

GONÇALVES, W.S. *et al.* Diagnóstico e estratégia terapêutica na depressão resistente ao tratamento. *Medicina, Ciência e Arte*, Rio de Janeiro, v. 1, n. 3, p. 94, 2022.

KRYST, J. *et al.* Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacological Reports*, v.72, n. 3, p. 543, 2020. doi: 10.1007/s43440-020-00097-z.

NUÑEZ, N.A. *et al.* An Update on the Efficacy and Tolerability of Oral Ketamine for Major Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychopharmacology Bulletin*, v. 50*, n. 4, p. 137, 2020.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Depressão. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>>. Acesso em: 24 fev. 2024.

PHILLIPS, J.L. *et al.* Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, v. 176, n. 5, p. 40, 2019. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070834>.

RAMADAN, A.M. & MANSOUR, I.A. Could ketamine be the answer to treating treatment-resistant major depressive disorder? *General Psychiatry*, v. 33, n. 5, p. e100227, 2020. doi: 10.1136/gpsych-2020-100227.

VESTRING, S. *et al.* (2024). Ketamine in multiple treatment-resistant depressed inpatients: A naturalistic cohort study. *Journal of Affective Disorders*, v. 350, p. 895, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.165>.

YANG, Y. *et al.* Emerging concepts on the use of ketamine for chronic pain. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 13, n. 2, p. 135, 2020. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1717947>.

ZHUO, C. *et al.* Transient effects of multi-infusion ketamine augmentation on treatment-resistant depressive symptoms in patients with treatment-resistant bipolar depression - An open-label three-week pilot study. *Brain and Behavior*, v. 10, n. 8, p. e01674, 2020. doi: 10.1002/brb3.1674.