

Capítulo 14

O USO DA CETAMINA/ESCETAMINA NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

JULIANA CELGA DE MENDONÇA¹
RAUL MALINI LOUVEM²
BRENDA MARIA FOLLI RECLA¹
THAIS CELGA DE MENDONÇA²

1. Discente – Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória
2. Médicos egressos do Centro Universitário Multivix Vitória

Palavras Chave: Depressão; Cetamina; Escetamina.



10.59290/978-65-6029-075-4.14

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) afeta cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo, comprometendo a vida profissional e social, e gerando consequências físicas e psíquicas para os indivíduos e para a saúde pública por se tratar de uma das principais causas de incapacidade no trabalho (KOPELMAN *et al.*, 2023)

O aparecimento do TDM ocorre, sobretudo, devido à redução de neurotransmissores (sistema monoaminérgico), principalmente, serotonina e noradrenalina, o que acarreta menor ativação dos receptores dessas substâncias e, posteriormente, ação dessas no sistema nervoso central, gerando assim, os sintomas depressivos.

Associado a isso, sabe-se que pacientes depressivos apresentam uma diversidade de déficits estruturais e funcionais na neuroplasticidade, que é a capacidade do sistema nervoso de modificar sua estrutura e função visando promover o processo de adaptação, além de redução da sinaptogênese e atrofia das sinapses já existentes, hipofunção e redução do volume da substância cinzenta demonstrados em estudos de neuroimagem, além de redução da neurogênese e atrofia de neurônios. Essas alterações no sistema nervoso central resultam em déficits na cognição, além de respostas comportamentais desadaptativas e rígidas (KOPELMAN *et al.*, 2023).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), esse transtorno é caracterizado por um período mínimo de duas semanas apresentando sintomas que envolvem tristeza intensa (humor deprimido), perda do interesse e prazer nas atividades diárias, ganho ou perda ponderal significativo, aumento ou diminuição do apetite, insônia ou hipersonia, agitação ou atraso psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimentos de inu-

tilidade ou culpa excessiva, capacidade diminuída de se concentrar e pensar, associados ou não a pensamentos recorrentes de morte e suicídio.

Entretanto, o tratamento desse transtorno muitas vezes não é alcançado com as estratégias terapêuticas atuais, que tem como principal mecanismo de ação a atuação nos neurotransmissores serotonina e noradrenalina (monoaminas) aumentando a disponibilidade desses na fenda sináptica, uma vez que, geralmente não alcançam a remissão dos sintomas com os antidepressivos convencionais (depressão refratária) (YOUNG *et al.*, 2023).

A definição de depressão refratária pode variar a depender da literatura, porém normalmente é classificada como falha do tratamento com o uso de pelo menos duas drogas de mesma classe ou de classes diferentes, com duração de uso adequado, uma vez que as medicações antidepressivas podem demorar cerca de quatro a seis semanas para início da ação esperada (início tardio), além de dose apropriada e adesão ao medicamento pelo paciente.

Outras opções de tratamento e estratégias para o manejo do TDM incluem: eletroconvulsoterapia (ECT), associação com lítio ou antipsicóticos atípicos, troca ou associação de dois antidepressivos (KATZ *et al.*, 2021), além de terapia cognitivo-comportamental.

No entanto, devido persistência dos sintomas por alguns pacientes mesmo com as estratégias disponíveis, o objetivo desse estudo foi a apresentação da Cetamina, um novo fármaco que demonstrou maior efetividade, velocidade no tratamento e melhoria dos sintomas do TDM em comparação com as terapias monoaminérgicas convencionais (HESS *et al.*, 2022).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada no período de novembro e dezembro de 2023, por meio de pesquisas na base de dados

PubMed. Foram utilizados os descritores: “*ketamine*”, “*esketamine*”, “*major depression*”, “*depression*”, “*resistant depression*”. Desta busca foram encontrados 335 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês; publicados no período de 2021 a 2023 que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, que continham os descritores no título e/ou resumo, e estudos disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada, abordavam outras comorbidades, opiniões de especialistas, que incluíam crianças ou adolescentes, que analisavam outras substâncias ou comparavam a cetamina/escetamina com outras drogas e terapias, e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 15 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: maior remissão dos sintomas depressivos com o uso da cetamina/escetamina, menor pontuação na escala de avaliação da depressão, melhorias na neuroplasticidade devido mudanças microestruturais na substância cinzenta e, em contrapartida, maior risco de dependência, especialmente em indivíduos com o histórico do uso abusivo de substâncias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

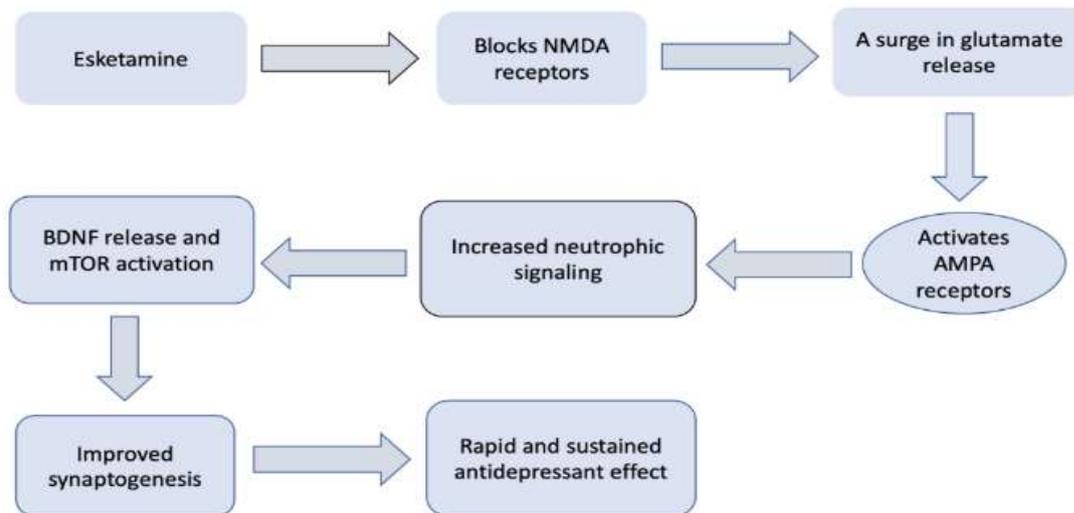
A Cetamina, uma mistura racêmica dos enantiômeros R-cetamina e S-cetamina começou a ser usada em humanos na década de 1962 devido seus efeitos anestésicos e, somente nos anos seguintes, estudos avaliaram seus efeitos

antidepressivos em doses subanestésicas, bem como, velocidade e eficiência na melhora dos sintomas depressivos refratários, em comparação com terapias de ação monoaminérgicas convencionais.

Entende-se que, esse fármaco atua nos sistemas opioidérgico, monoaminérgico, muscarínico e no sistema glutamatérgico, atuando nesse último como antagonista não competitivo e não seletivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), bloqueando o GABA (neurotransmissor inibitório) e levando ao aumento transitório da liberação de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, aumentando sua biodisponibilidade o que leva à ativação de receptores AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) e posterior da liberação de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) associado ativação do receptor m-TOR, aumentando a sinaptogênese e contribuindo com a redução dos sintomas depressivos de forma rápida e sustentada (**Figura 14.1**) (AN *et al.*, 2021; DEAN *et al.*, 2021; MEIERING *et al.*, 2022; SAPKOTA *et al.*, 2021). Entretanto, o completo mecanismo de ação da cetamina/escetamina ainda não está completamente elucidado e carece de estudos adicionais principalmente acerca dos metabólitos da droga que demonstram ser essenciais para o efeito antidepressivo rápido da cetamina.

Estudos randomizados demonstraram o uso da escetamina associado aos antidepressivos orais convencionais e, a combinação dessas duas estratégias terapêuticas tem se mostrado promissora para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior naqueles pacientes que apresentam sintomas refratários (persistência de sintomas depressivos) com o uso isolado da terapia oral (KATZ *et al.*, 2021)

Figura 14.1 Mecanismo de ação da escetamina



Fonte: Sapkota *et al.*, 2021

Resultados obtidos

Foi observado maior remissão dos sintomas depressivos com o uso da escetamina (enantiômero S-cetamina) na apresentação de spray nasal, menor pontuação nas escalas de avaliação da depressão, por exemplo, MADRS (*Montgomery-Asberg*) (AN *et al.*, 2021; BORETAIN *et al.*, 2022; DESAI *et al.*, 2021; KATZ *et al.*, 2021; TURKOZ *et al.*, 2022).

A escala MADRS é composta por 10 itens e é considerada uma excelente medida para discriminar pacientes que responderam ao tratamento com os antidepressivos, além de avaliar a gravidade da depressão. Cada item pode ser pontuado de zero a seis pontos, sendo a pontuação máxima de sessenta e, com esses escores classifica-se a depressão em: de 7 a 19 pontos (depressão leve), 20 a 34 pontos (depressão moderada) e acima de 34 pontos (depressão grave).

Nos estudos realizados, nos pacientes que apresentavam depressão grave classificada pela escala MADRS, foi instituído o uso da cetamina e foram observadas também melhorias na neuroplasticidade devido às mudanças microestruturais causadas na substância cinzenta, associado ao aumento do número de sinapses, demonstrando sua capacidade de tratamento sin-

tomático e de melhoria da performance do paciente (JONEBORG *et al.*, 2022). Uma das diferenças entre os enantiômeros consiste na afinidade do receptor NMDA (TAKAHASHI *et al.*, 2021), sendo a da S-cetamina três a quatro vezes maior em comparação com a R-cetamina.

Em alguns casos, a resposta à infusão de cetamina é bem rápida, ocorrendo em horas, devido à eficácia da ação da droga no organismo. Entretanto, para a maioria dos pacientes são recomendadas sessões de infusões semanais (cerca de 8 a 12 sessões/semana). Porém, mesmo dessa forma, é comum o relato por alguns pacientes de melhora imediata dos sintomas depressivos já na primeira aplicação.

Entretanto, em contrapartida, foi descrito maior risco de dependência, devido seu potencial de adicção, especialmente em indivíduos com histórico de uso abusivo de substâncias (BORETAIN *et al.*, 2022). Além disso, alguns dos efeitos adversos observados foram: tontura/vertigem, aumento da pressão arterial, sedação, e sintomas dissociativos agudos no momento do uso, o que pode expor o usuário e terceiros a situações de risco, especialmente operadores de maquinário industrial ou motoristas. Devido a esse fato e às preocupações com a se-

gurança do indivíduo, alguns estudos mostram a necessidade de supervisão da aplicação da escetamina por profissionais da saúde e sua disponibilização apenas em ambientes apropriados em um primeiro momento (KATZ *et al.*, 2021)

CONCLUSÃO

Diante do exposto, foi demonstrada uma nova alternativa terapêutica no tratamento do TDM com o uso da escetamina administrada sob a apresentação de *spray* nasal. Foi observado, com o uso da escetamina, a mitigação e até mesmo remissão de sintomas depressivos e melhores índices em escalas de avaliação de depressão, devido sua forma de atuação no sistema nervoso central (NG *et al.*, 2021).

Alguns estudos sugerem, ainda, o uso combinado da escetamina com a terapia antidepressiva oral convencional para melhor resposta.

Isso se deve ao fato dessa droga atuar no sistema glutamatérgico, promovendo melhora da neuroplasticidade, enquanto as drogas orais atuam no sistema monoaminérgico, aumentando a liberação de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica. Dessa forma, essa combinação leva à potencialização da resposta aos sintomas persistentes.

No momento, a droga em questão já está sendo comercializada e se encontra na fase 4 de testes, podendo ser considerada em tratamentos de pacientes que apresentam refratariedade dos sintomas com o tratamento convencional.

Entretanto, como o mecanismo de ação não está completamente elucidado, novos estudos tornam-se necessários (LIMA *et al.*, 2022) e, ainda, devido os riscos descritos, a medicação deve ser prescrita por profissional médico psiquiatra capacitado, visando o uso correto e cauteloso da droga.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AN, D. *et al.* Intranasal Ketamine for Depression in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Frontiers in Psychology*, v. 12, p. 648691, 2021. doi: 10.3389/fpsyg.2021.648691.
- BORENTAIN, S. *et al.* Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale factors in treatment-resistant depression at onset of treatment: Derivation, replication, and change over time during treatment with esketamine. *International journal of methods in psychiatric research*, v. 31, n. 4, p. e1927, 2022. doi: 10.1002/mpr.1927.
- DEAN, R.L. *et al.* Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 9, n. 9, p. CD011612, 2021. doi: 10.1002/14651858.
- DESAI, U. *et al.* Cost-per-remitter with esketamine nasal spray versus standard of care for treatment resistant depression. *Journal of comparative effectiveness research*, v. 10, n. 5, p. 393, 2021. doi: 10.2217/ceer-2020-0276.
- HESS, E.M. *et al.* Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochemical pharmacology*, v. 197, p. 114892, 2022. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114892.
- JONEBORG, I. *et al.* Active mechanisms of ketamine-assisted psychotherapy: A systematic review. *Journal of affective disorders*, v. 315, p. 105, 2022. doi: 10.1016/j.jad.2022.07.030.
- KATZ, E.G. *et al.* Benefit-Risk Assessment of Esketamine Nasal Spray vs. Placebo in Treatment-Resistant Depression. *Clinical pharmacology and therapeutics*, v. 109, n. 2, p. 536, 2021. doi: 10.1002/cpt.2024.
- KOPELMAN, J. *et al.* Rapid neuroplasticity changes and response to intravenous ketamine: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Translational psychiatry*, v. 13, n. 1, p. 159, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02451-0>.
- LIMA, T.M. *et al.* Use of ketamine and esketamine for depression: an overview of systematic reviews with meta-analyses. *European journal of clinical pharmacology*, v. 78, n. 3, p. 311, 2022. doi: 10.1007/s00228-021-03216-8.
- MEIERING, M.S. *et al.* Does route of administration affect antidepressant efficacy of ketamine? A meta-analysis of double-blind randomized controlled trials comparing intravenous and intranasal administration. *Journal of psychiatric research*, v. 156, p. 639, 2022. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.10.062.
- NG, J. *et al.* Efficacy of ketamine and esketamine on functional outcomes in treatment-resistant depression: A systematic review. *Journal of affective disorders*, v. 293, p. 285, 2021. doi: 10.1016/j.jad.2021.06.032.
- SAPKOTA, A. *et al.* Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Depression in Adults: A Systematic Review. *Cureus*, v. 13, n. 8, p. e17352, 2021. doi: 10.7759/cureus.17352.
- TAKAHASHI, N. *et al.* Efficacy and safety of fixed doses of intranasal Esketamine as an add-on therapy to Oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study. *BMC psychiatry*, v. 21, n. 1, p. 526, 2021. doi: 10.1186/s12888-021-03538-y.
- TURKOZ, I. *et al.* Treatment response to esketamine nasal spray in patients with major depressive disorder and acute suicidal ideation or behavior without evidence of early response: a pooled post hoc analysis of ASPIRE. *CNS spectrums*, p. 1, 2022. doi: 10.1017/S1092852922000931.
- YOUNG, A.H. *et al.* Early Clinical Experiences of Esketamine Nasal Spray in the UK in Adults with Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: Advisory Panel Recommendations. *Neuropsychiatric disease and treatment*, v. 19, p. 433, 2023. doi: 10.2147/NDT.S388392.