

## O uso da cetamina e seus derivados no tratamento da depressão resistente.

### Introdução

A depressão é uma condição psicológica que, atualmente, representa um grave problema na saúde pública global, atingindo desde jovens a idosos, com uma prevalência estimada de 350 milhões de diagnósticos no mundo. A depressão resistente ao tratamento (DRT) refere-se à persistência da doença após o uso de pelo menos dois antidepressivos, mostrando ineficácia das abordagens tradicionais, sendo um enorme desafio clínico.

Recentemente, a cetamina - medicamento anestésico e sedativo - vem sendo uma alternativa promissora no tratamento da DRT, por outro lado, seus efeitos psicodislépticos além do uso recreativo ilegal - conhecido como “key” ou “ketamina” - causam um questionamento em volta da segurança na sua utilização. No Brasil, constam registrados no site da Anvisa, o cloridrato de

dextrocetamina + cloridrato de escetamina, ambos pertencentes a classe dos anestésicos gerais.

### Cetamina

A cetamina passou a ser o foco em diversos estudos para entender seu potencial de regulação neuronal para transtornos mentais e em especial na DRT. Inclusive, algumas pesquisas já indicaram que a cetamina, infundida em doses baixas, apresentou rápido efeito antidepressivo. 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 DRT.

### Mecanismo de ação

Os tratamentos convencionais para depressão incluem antidepressivos combinados aos serviços de terapia.

Em casos de resistência ao tratamento, a cetamina age, diferente dos medicamentos usuais, de forma rápida.

Sua ação antagonista de receptor do glutamato com o receptor N-metil-D-aspartato ou NMDA foi evidenciada, sendo o glutamato um importante neurotransmissor envolvido na modulação de variadas atividades cerebrais. Através do bloqueio destes receptores há um aumento rápido e significativo na sinalização glutamatérgica. Esse efeito rápido é associado a melhorias nos sintomas depressivos e pode durar por uma semana ou mais.

## **Estudos Clínicos e Eficácia**

Os primeiros estudos de cetamina demonstraram reduções rápidas e potentes nos sintomas depressivos após a administração de uma única dose subanestésica de cetamina intravenosa na forma de mistura racêmica. Com o isolamento da S-cetamina enantiomérica (escetamina) - que é quatro vezes mais potente para o receptor NMDA - havia também a opção de fornecer doses muito mais baixas de cetamina e a oportunidade de reduzir as propriedades dissociativas dependentes da dose da cetamina.

De acordo com a revisão sistemática de Dias et al. (2022),

o uso da cetamina apresentou resultados favoráveis no tratamento da DRT em seis diferentes artigos, em comparação ao grupo placebo e ao regime terapêutico convencional. Quando administrado na dose correta, o medicamento apresentou efeitos adversos de pequena gravidade e fácil controle. Os crescentes estudos em volta dessa substância contribuem substancialmente para a aplicação segura da cetamina e seus derivados.

Uma revisão sistemática recente (2023), que envolveu 3.299 participantes, cujo objetivo foi atualizar os achados sobre a eficácia e aceitabilidade dos antidepressivos cetamina, mistura racêmica e escetamina, um enantiômero S, na DRT, confirmou descobertas anteriores de que a cetamina é eficaz no tratamento da depressão e a cetamina racêmica pode ser mais eficaz que a escetamina. A dosagem mostrou-se um fator importante, com doses mais altas associadas a efeitos superiores em relação a doses baixas. No entanto, foi detectado benefício limitado da dose ou formulação em relação à durabilidade dos efeitos após a dose final, embora poucos estudos estivessem disponíveis para avaliar esses fatores.

## Administração e Segurança

Apesar da administração endovenosa ser a mais comum, a cetamina pode ser aplicada de diversas formas. De acordo com a revisão sistemática de Rocha (2024) o medicamento possui melhor biodisponibilidade por via endovenosa e intramuscular (entre 93% - 100%). Na sua aplicação intranasal a absorção diminui para aproximadamente 45%. A utilização de grandes doses deste medicamento pode levar a alucinações, coma e inconsciência profunda, porém o risco de letalidade é pequeno, embora a overdose possa causar sequelas.

No entanto, as reduções dos sintomas são frequentemente transitórias, geralmente durando de 4 a 7 dias. Vale ainda destacar que, administrações repetidas são necessárias para manter os efeitos positivos.

## Legislação Brasileira

A regulamentação da cetamina no Brasil continua sendo um tema amplamente debatido devido ao seu elevado potencial de abuso. De acordo com a Portaria SVS/MS nº 344/98, a cetamina é classificada como uma substância de controle especial, sendo aprovada apenas para uso anestésico, e seu uso para fins recreativos e não medicinais é proibido.

Em 29 de outubro de 2020, a Anvisa deu um passo significativo ao autorizar o uso do cloridrato de escetamina — um enantiômero da cetamina — para o tratamento de depressão maior, conforme a Resolução-RE nº 4.413. O acesso ao tratamento deve ser bem regulamentado para assegurar que somente pacientes que realmente se beneficiariam sejam tratados.



Fonte: canva

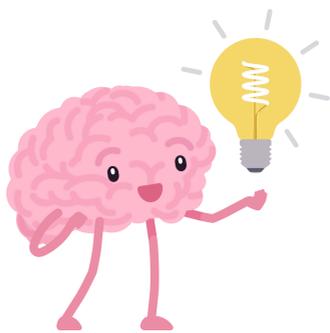
## Conclusão

A depressão é um grande desafio global e a principal causa de incapacidade relacionada à saúde mental em todo o mundo. Diversas abordagens tem sido utilizadas para o seu adequado manejo e as evidências sugerem que intervenções psicológicas, apoio social e exercícios são importantes, no entanto, o tratamento com medicamentos geralmente é essencial na depressão moderada ou grave. Associado a isso, tem-se pacientes que são refratários aos mais diversos tratamentos.

Portanto, é necessário desenvolver pesquisas que avaliem

a eficácia e segurança de novos agentes. Idealmente com um início de ação mais rápido, melhor tolerabilidade e com maior eficácia e segurança do que os antidepressivos existentes para pessoas as quais os antidepressivos atuais falharam.

No caso da cetamina e seus derivados, apesar do estigma associado ao seu uso devido às suas propriedades dissociativas, estudos comprovam sua eficácia no tratamento da DRT. Em ambiente controlado, hospitalar, preferencialmente, com suporte para intercorrências, o uso para tratar DRT é relativamente seguro, ainda que os estudos a respeito sejam de curto e médio prazo.



Fonte: canva

## Referências

BAHJI, Anees; VAZQUEZ, Gustavo H.; ZARATE JR, Carlos A. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, v. 278, p. 542-555, 2021.

Nowacka A, Borczyk M. Aplicações de cetamina além da anestesia - Uma revisão da literatura. *Eur J Farmacol*. 5 de outubro de 2019;860:172547. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172547. Epub 2019 23 de julho. PMID: 31348905.

Kverno KS, Mangano E. Depressão resistente ao tratamento: abordagens para o tratamento. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2021 setembro; 59(9):7-11. DOI: 10.3928/02793695-20210816-01. Epub 2021 1º de setembro. PMID: 34459676.

Kim JW, Suzuki K, Kavalali ET, Monteggia LM. Ketamine: Mechanisms and Relevance to Treatment of Depression. *Annu Rev Med*. 2024 Jan 29;75:129-143. doi: 10.1146/annurev-med-051322-120608. Epub 2023 Sep 20. PMID: 37729028.

Dias, I. K. S., Silva, J. K. da ., Gomes Júnior, S. R., Santos, T. H. N. dos ., & Faria, S. T. dos R.. (2022). Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro De Psiquiatria*, 71(3), 247-252. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000371>

KOWALSKI, Layza; DELANOGARE, Eslen; OLIVEIRA, Tiago Bittencourt de. 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*, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 134-154, 2021. DOI: 10.14295/vittalle.v33i3.13224.

Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/13224>. Acesso em: 4 set. 2024.

Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/13224>. Acesso em: 4 set. 2024.

Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/13224>. Acesso em: 4 set. 2024.

Jelen LA, Stone JM. Ketamine for depression. *Int Rev Psychiatry*. 2021 May;33(3):207-228. doi: 10.1080/09540261.2020.1854194. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33569971.

Nikayin S, Murphy E, Krystal JH, Wilkinson ST. Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression. *Expert Opin Drug Saf*. 2022 Jun;21(6):777-787. doi: 10.1080/14740338.2022.2066651. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35416105.

([S.d.]). Drugs.com. Recuperado 06 de agosto de 2024, de <https://www.drugs.com/ketamine.html>  
([S.d.]-b). Gov.br. Recuperado 5 de setembro de 2024, de [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344\\_12\\_05\\_1998\\_rep.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html)

GOV.BR. ANVISA autoriza primeiro medicamento inalável para tratar depressão grave. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/educacao-e-pesquisa/2020/11/anvisa-autoriza-primeiro-medicamento-inalavel-para-tratar-depressao-grave>. Acesso em: 1 set. 2024.

PSIQUIATRIA PAULISTA. Cetamina. Disponível em: <https://psiquiatriapaulista.com.br/cetamina/>. Acesso em: 2 set. 2024.

ROCHA, David Nogueira da. Ketamina e Depressão Resistente ao Tratamento: Revisão Sistemática. Fevereiro de 2024.

DROZDZ, Sandra J. et al. Ketamine assisted psychotherapy: a systematic narrative review of the literature. *Journal of Pain Research*, p. 1691-1706, 2022.

Touloumis C. O fardo e o desafio da depressão resistente ao tratamento. *Psiquiatra*. Dezembro de 2021; 32 (Suplemento I): 11-14. Inglês, grego, moderno. DOI: 10.22365/jpsych.2021.046. PMID: 34990376.

## Equipe

Enzo Barbosa Castro - Estagiário CIM/UFC  
Farm. Dra. Ana Cláudia de Brito Passos  
Profa. Mirian Parente Monteiro