

EFICIÊNCIA E SEGURANÇA DA CETAMINA E ESCETAMINA NA DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 30/04/2024

Data de aceite: 02/05/2024

Catarina de Souza Dias Nogueira

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Eduardo Herrera Rodrigues de Almeida Junior

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: A cetamina e a escetamina têm se mostrado promissoras no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT). Foram analisados 1.648 trabalhos, sendo 1.600 da PubMed, 8 da LILACS e 0 da SciELO. Após critérios de inclusão, selecionaram-se 30 artigos adequados ao tema. A escetamina intranasal demonstrou eficácia rápida e sustentada no alívio dos sintomas depressivos em pacientes com DRT, mesmo naqueles que não respondem a outros tratamentos. Além disso, ambas as formas de cetamina têm um perfil de segurança favorável, com eventos adversos geralmente leves e transitórios. Mecanicamente, a cetamina e a escetamina induzem neuroplasticidade em regiões cerebrais relevantes para a depressão, como o córtex pré-frontal, fornecendo insights sobre seu mecanismo de ação.

Estudos sugerem que a cetamina pode ser combinada com outros tratamentos, como o treinamento cognitivo, para maximizar seus benefícios no tratamento da DRT. A combinação da escetamina com antidepressivos orais também mostrou melhorar a qualidade de vida, a funcionalidade e os sintomas depressivos em pacientes com DRT.

PALAVRAS-CHAVE: *Cetamina; depressão; desistência ao tratamento.*

EFFICACY AND SAFETY OF KETAMINE AND ESKETAMINE IN TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Ketamine and esketamine have shown promise in treating treatment-resistant depression (TRD). A total of 1,648 studies were analyzed, with 1,600 from PubMed, 8 from LILACS, and 0 from SciELO. After inclusion criteria, 30 articles suitable for the theme were selected. Intranasal esketamine demonstrated rapid and sustained efficacy in relieving depressive symptoms in TRD patients, even in non-responsive cases. Moreover, both forms of ketamine have a favorable

safety profile, with generally mild and transient adverse events. Mechanistically, ketamine and esketamine induce neuroplasticity in brain regions relevant to depression, such as the prefrontal cortex, providing insights into their mechanism of action. Studies suggest that ketamine can be combined with other treatments, such as cognitive training, to maximize its benefits in treating TRD. Combining esketamine with oral antidepressants has also been shown to improve quality of life, functionality, and depressive symptoms in TRD patients.

KEYWORDS: Ketamine; depression; resistant treatment.

INTRODUÇÃO

A depressão maior é um transtorno mental grave que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, representando uma das principais causas de anos vividos com incapacidade. Cerca de um terço dos pacientes com depressão maior não respondem adequadamente aos tratamentos antidepressivos convencionais, o que os caracteriza como tendo depressão resistente ao tratamento (DRT). A DRT está associada a um maior risco de recaída, tentativas de suicídio e impacto significativo na qualidade de vida. Portanto, há uma necessidade urgente de desenvolver tratamentos mais eficazes e de ação rápida para pacientes com DRT (MARTIN DM, et al. 2024) (GLUE P, et al. 2024) (LOO C, et al. 2023).

A escetamina, o enantiômero S da cetamina, emergiu como uma terapia promissora para a DRT. Estudos clínicos demonstraram que a escetamina intranasal pode proporcionar alívio rápido e sustentado dos sintomas depressivos em pacientes com DRT, mesmo naqueles que não respondem a outros tratamentos antidepressivos. A eficácia e a segurança da escetamina intranasal foram estabelecidas em vários ensaios clínicos de fase III, resultando em sua aprovação para o tratamento da DRT em vários países. A rápida ação e o perfil de segurança favorável da escetamina a tornam uma opção de tratamento importante para pacientes com DRT que não respondem a outras terapias (ZAKI N, et al. 2023) (OCHS-Ross R, et al. 2020) (LOO C, et al. 2023).

A avaliação do perfil benefício-risco da escetamina para o tratamento da DRT é fundamental para garantir sua segurança e eficácia. A Estrutura de Ação Benefício-Risco (BRAT) tem sido usada para avaliar e comunicar as evidências relacionadas ao perfil benefício-risco da escetamina. A aplicação da estrutura BRAT na avaliação da escetamina + antidepressivo oral para o tratamento da DRT demonstrou ser uma abordagem eficaz na análise do perfil benefício-risco desses tratamentos. Isso é crucial para orientar as decisões dos reguladores, médicos e pacientes em relação ao uso da escetamina no tratamento da DRT (KATZ EG, et al. 2020).

A neurobiologia subjacente aos efeitos antidepressivos da escetamina também está sendo investigada. Estudos em modelos animais sugerem que a escetamina induz marcadores robustos de neuroplasticidade em regiões cerebrais relevantes para a depressão, como o aumento da liberação de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a estimulação da sinalização da rapamicina em mamíferos (mTOR) no córtex pré-frontal.

Esses efeitos estão ligados à reversão de déficits de neuroplasticidade observados em condições depressivas, fornecendo insights importantes sobre o mecanismo de ação da escetamina (KOPELMAN J, et al. 2023).

Além disso, os métodos de avaliação de desfechos relacionados ao paciente (PRO) têm sido eficazes na captura do impacto da depressão na vida diária dos pacientes, incluindo a carga de sintomas, habilidades funcionais e qualidade de vida geral relacionada à saúde. A interpretação dos resultados PRO em termos de diferença mínima clinicamente importante (MCID) é essencial para fornecer resultados significativos para os pacientes. Métodos baseados em âncoras têm sido preferidos para a derivação do MCID, pois consideram a mudança significativa do ponto de vista do paciente (HUDGENS S, et al. 2021).

Em conclusão, a escetamina intranasal representa uma inovação significativa no tratamento da DRT, oferecendo um alívio rápido e sustentado dos sintomas depressivos em pacientes que não respondem a outros tratamentos antidepressivos. A aplicação de métodos estruturados, como a estrutura BRAT, na avaliação do perfil benefício-risco da escetamina tem sido crucial para garantir sua segurança e eficácia. Além disso, os avanços na compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes aos efeitos antidepressivos da escetamina estão proporcionando insights importantes para o desenvolvimento de novas terapias para a depressão (DALY EJ, et al. 2021) (AKI N, et al. 2023) (KATZ EG, et al. 2020).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e a National Library of Medicine (PubMed). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “ketamine”, “depression” e “resistant treatment”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024); artigos cujos estudos eram do tipo clínico e clínico controlado; de acesso livre. Foram excluídos os artigos que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo, que não trabalhavam a relação da substância e da comorbidade em questão; e dita e artigos fora do tema abordado.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 1.648 trabalhos analisados, 1600 foram selecionados da base de dados PubMed, 8 na base de dados LILACS e 0 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 4 anos (2020-2023), resultou em um total de 1.090 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 129 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 129 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 77 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 30 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

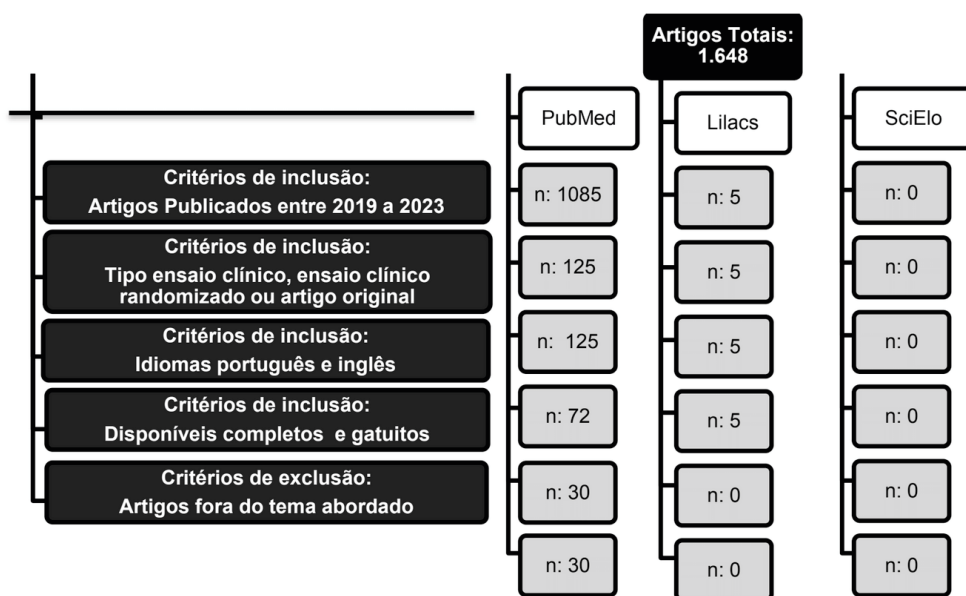


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Fonte: Autores (2024)

Autor	Ano	Resultado
Martin DM, et al.	2024	Os resultados mostraram que na Coorte 1 não houve diferenças entre cetamina e midazolam nos resultados cognitivos. Para a Coorte 2, também não houve diferença entre as condições para resultados cognitivos.
Glue P, et al.	2024	Após a administração de cetamina, pacientes apresentaram redução significativa nos índices de depressão e ansiedade por até 7 dias, com perfil dose-resposta para efeitos colaterais dissociativos. A cetamina foi segura e bem tolerada.
Loo C, et al.	2023	Cetamina foi mais eficaz que midazolam na coorte 2 (taxa de remissão 19,6% vs. 2,0%; OR = 12,1, IC 95% 2,1-69,2, P = 0,005), mas não na coorte 1 (6,3% vs. 8,8%; OR = 1,3, IC 95% 0,2-8,2, P = 0,76). Efeitos adversos agudos foram resolvidos em 2 horas.
Lee W, et al.	2023	De 99 encaminhamentos, 10 participantes receberam cetamina. A taxa de acúmulo foi de 0,54 participantes/mês em todos os locais, com 50% alcançando redução \geq 50% na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg basal, sem danos clinicamente relevantes.
Yonezawa K, et al.	2023	A idade de início foi positivamente correlacionada com a resposta ao tratamento após três dias de administração de cetamina. No entanto, não houve associação entre a resposta ao tratamento e idade, sexo, pontuação basal do HAM-D-6 ou pontuação dissociativa avaliada após a infusão de cetamina.
Zaki N, et al.	2023	A cetamina nasal foi mais eficaz que o midazolam em uma das coortes, mas não na outra. A cetamina foi bem tolerada, com eventos adversos resolvidos em duas horas.
Kopelman J, et al.	2023	houve uma interação significativa entre a mudança na DM e o grupo de tratamento (cetamina vs. veículo) nas regiões do córtex pré-frontal ventromedial (vACC), amígdala e hipocampo, indicando que a redução na DM nessas regiões foi associada a uma maior melhoria na depressão no grupo que recebeu cetamina. No entanto, outras regiões, como o córtex orbitofrontal medial, não mostraram efeitos significativos da cetamina na DM
Jamieson C, et al.	2023	A combinação ESK + AD mostrou melhores resultados em qualidade de vida e saúde mental.
Price RB, et al.	2023	Observou-se interação significativa entre ponto de tempo e grupo, com a cetamina mais ASAT mostrando efeito significativo inicialmente, mas não mais tarde.
Murphy N, et al.	2023	Os dados demográficos dos pacientes estão na Tabela 1. O LZC aumentou com a cetamina em relação ao MID, principalmente após 30 minutos. Para o MSE, ambos os grupos mostraram entropia crescente, com a cetamina reduzindo o MSE em comparação com o MID, especialmente aos 30 minutos.
Zavaliangos-Petropulu A, et al.	2023	A cetamina demonstrou melhorias significativas na inibição, memória de trabalho, velocidade de processamento e cognição fluida após infusões. As melhorias neurocognitivas foram independentes da resposta antidepressiva.
Turkoz I, et al.	2023	Dos 518 pacientes com dados no dia 28, 310 receberam ESK+AD e 208 receberam AD+PBO. No geral, 53,3% obtiveram resposta, e 37,6% alcançaram remissão.
Su TP, et al.	2023	A cetamina mostrou efeitos antidepressivos significativos até 14 dias após a infusão, com efeito antissuicida persistente por 5 dias, especialmente em pacientes com episódios depressivos curtos ou poucos antidepressivos prévios
Oughli HA, et al.	2023	As taxas de conclusão foram altas, sem efeitos adversos graves. Houve melhorias significativas nos sintomas depressivos, com 48% dos participantes respondendo ao tratamento. Melhorias na cognição foram observadas e mantidas na fase de continuação.
Williamson D, et al.	2023	A dissociação ocorreu em 14,3% dos pacientes, sem delírios relatados. A gravidade da dissociação correlacionou-se com itens do CADSS. No entanto, nenhum ponto de corte do CADSS foi discriminativo para eventos de dissociação.
Jha MK, et al.	2022	Em um estudo com 560 pacientes com depressão resistente ao tratamento, 52,9% tinham alta irritabilidade. Não houve interação significativa entre irritabilidade basal e tratamento nos resultados do MADRS no dia 28.

Price RB, et al.	2022	A cetamina reduziu significativamente os escores de depressão 24 horas após a infusão, com efeitos estáveis até 30 dias no grupo cetamina+ASAT em comparação com o grupo solução salina+ASAT. O grupo cetamina+placebo mostrou uma trajetória crescente de depressão.
Borentain S, et al.	2022	Três fatores foram identificados nos itens do MADRS: afetivos e anedônicos, ansiedade e sintomas vegetativos, e desesperança. O benefício do tratamento com escetamina versus placebo foi observado em todos os fatores, mantendo-se por 4 semanas.
Gilbert JR, et al.	2022	A cetamina reduziu a ideação suicida e a depressão, melhorando a precisão em quem tentou, enquanto os não tentadores reduziram a precisão. Associações neurais com o comportamento suicida também foram observadas.
Ohnishi T, et al.	2022	A pontuação total e as subescalas do MADRS não diferiram entre escetamina e placebo nos dias 2 e 28. No entanto, a estrutura fatorial da resposta foi diferente entre escetamina e placebo no 2º dia.
Floden L, et al.	2022	A cetamina mais AD mostrou maior redução nas pontuações do PHQ-9 e MADRS no dia 15 e 28 em comparação com placebo mais AD, com maiores chances de melhora nos sintomas depressivos.
Ekstrand J, et al.	2022	Entre pacientes hospitalizados, a cetamina e a ECT induziram remissão em 46% e 63% dos casos, respectivamente, com necessidade semelhante de sessões de tratamento. Os eventos adversos variaram, com mais abandonos devido a EAs emergentes na cetamina.
Jones RR, et al.	2022	A cetamina, em estudos como o TRANSFORM, demonstrou eficácia no tratamento da depressão, especialmente em mulheres, resultando em melhorias significativas na pontuação do MADRS e taxas de remissão mais altas, apesar de eventos adversos como náusea e dissociação.
Caliman-Fontes AT, et al.	2022	Não foram observadas mudanças significativas nos níveis de BDNF após a infusão de cetamina, nem diferenças nos níveis comparando cetamina e escetamina. Ambas as drogas demonstraram efeitos terapêuticos semelhantes, e não houve associação entre os níveis de BDNF e a resposta ao tratamento ou gravidade dos sintomas depressivos.
Lijffijt M, et al.	2022	KET 0,5 mostrou maior probabilidade de resposta ao tratamento no sétimo dia em comparação com MID. A durabilidade da resposta foi superior com KET 0,5, e as condições foram geralmente seguras e toleráveis, com eventos adversos transitórios
Ochs-Ross R, et al.	2022	Ambos os grupos tiveram reduções semelhantes nas pontuações da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) durante a indução e otimização/manutenção
Takahashi N, et al.	2021	Na fase de indução de DB, a cetamina não mostrou diferença significativa em relação ao placebo na redução dos sintomas depressivos. Causou efeitos adversos comuns, incluindo aumento da pressão arterial.
Zhou Y, et al.	2021	Pacientes com TRD e dor tiveram maior resposta antidepressiva e de remissão com cetamina. Antes do tratamento, apresentaram níveis elevados de certas citocinas, que diminuíram com o tratamento, especialmente a IL-6, relacionada à melhora da dor e dos sintomas depressivos.
Daly EJ, et al.	2021	Pacientes com e sem ansiedade comórbida tratados com escetamina demonstraram reduções significativas na pontuação MADRS em comparação com antidepressivo/placebo, com taxas mais altas de resposta e remissão, independentemente da ansiedade comórbida.
Turkoz I, et al.	2021	Neste estudo, pacientes tratados com escetamina mais antidepressivo apresentaram maiores taxas de resposta e remissão em comparação com antidepressivo mais placebo, independentemente da presença de ansiedade comórbida.

TABELA 1: Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados a abordagem com cetamina ao tratamento da depressão resistente ao tratamento.



FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A cetamina emergiu como um tratamento eficaz para a depressão resistente ao tratamento. Estudos sugerem que doses repetidas podem melhorar sintomas depressivos, mas seu perfil cognitivo ainda é incerto. Pesquisas recentes mostram resultados mistos, com algumas evidências de melhora cognitiva, especialmente na velocidade de processamento. No entanto, estudos maiores não encontraram diferenças significativas em testes cognitivos entre cetamina e placebo ou outro tratamento ativo. A segurança cognitiva parece ser aceitável a curto prazo, mas são necessárias mais pesquisas para entender completamente os efeitos cognitivos da cetamina em longo prazo em pacientes com depressão resistente ao tratamento (MARTIN DM, et al. 2024).

Foi demonstrada rápida eficácia no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT). Estudos destacam sua atividade antidepressiva e ansiolítica, com doses intramusculares (IM) seguras e toleráveis. Embora a dose de 0,5 mg/kg tenha sido eficaz, a dose de 1 mg/kg pode ter efeitos antidepressivos mais duradouros. A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) mostrou-se adequada para avaliar esses efeitos. A cetamina IM pode ser uma alternativa viável à administração intravenosa, com biodisponibilidade comparável. Estudos futuros são necessários para confirmar a resposta à dose e os efeitos diferenciais nos sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com DRT (GLUE P, et al. 2024).

Sua eficácia superou ao midazolam no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT) em um ensaio clínico randomizado. O estudo envolveu um tratamento de 4 semanas com dosagem adequada administrado por injeção subcutânea, com resultados positivos principalmente na coorte que recebeu doses flexíveis. Esses resultados destacam a eficácia antidepressiva da cetamina em uma população gravemente resistente ao tratamento, mostrando-se clinicamente e estatisticamente superior ao midazolam. Este foi o maior ensaio clínico randomizado de cetamina racêmica em pacientes com DRT, fornecendo evidências significativas de seus benefícios terapêuticos (LOO C, et al. 2023).

Com relação a segurança e efetividade em doses baixas, foi promissora no tratamento da depressão em pacientes com prognósticos extremamente curtos, apesar dos desafios de recrutamento durante a pandemia de COVID-19. A dosagem ultrabaixa de cetamina foi segura e bem tolerada, demonstrando atividade antidepressiva de início rápido. No entanto, a duração dos efeitos antidepressivos foi limitada, sugerindo a necessidade de dosagens repetidas. A integração entre cuidados paliativos e serviços de psiquiatria pode melhorar a capacidade de triagem e tratamento da depressão em pacientes terminais. Os médicos podem atuar como guardiões da capacidade de consentir, mas a maioria dos pacientes manteve essa capacidade (LEE W, et al. 2023).

Somando a isso, ainda sobre baixas doses, demonstrou efeitos antidepressivos e antissuicidas em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT) e ideação suicida proeminente. O efeito antidepressivo persistiu por até 14 dias, mas o efeito antissuicida diminuiu após 5–7 dias. A infusão de cetamina foi mais eficaz em pacientes com DRT de duração <24 meses e ≤4 tratamentos antidepressivos falhados. A infusão quinzenal de cetamina foi sugerida para prevenção do suicídio. A redução da ideação negativa associada ao suicídio foi o principal impulsionador do efeito antissuicida da cetamina. Estudos adicionais com infusões repetidas são necessários para entender melhor seus efeitos sustentados (TURKOZ I, et al. 2023).

A cetamina em baixas doses demonstra efeitos antidepressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT) e ideação suicida proeminente, persistindo por até 14 dias. No entanto, o efeito antissuicida parece diminuir após 5–7 dias. A resposta ao tratamento com cetamina está relacionada à refratariedade moderada ou baixa ao tratamento, episódio depressivo atual <24 meses e ≤4 tratamentos antidepressivos falhados. Recomenda-se a infusão quinzenal de cetamina para prevenção do suicídio. O efeito antissuicida parece ser impulsionado pela redução na ideação negativa associada ao suicídio. Estudos adicionais são necessários para entender melhor os efeitos a longo prazo da cetamina em pacientes com depressão grave e ideação suicida (SU TP, et al. 2023).

Um estudo avaliou a segurança e eficácia a longo prazo da escetamina em spray nasal combinada com um antidepressivo oral em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT). Os resultados mostraram que a escetamina foi segura e bem tolerada por até 4,5 anos, com a maioria dos eventos adversos sendo leves ou moderados e transitórios.

Além disso, a melhoria dos sintomas depressivos foi sustentada ao longo do tempo, com quase metade dos participantes alcançando remissão. Esses achados sugerem que a escetamina pode ser uma opção eficaz e segura para pacientes com DRT a longo prazo (YONEZAWA K, et al. 2023).

A cetamina tem sido estudada como um tratamento potencialmente eficaz para a depressão resistente ao tratamento. Estudos sugerem que a cetamina pode induzir neuroplasticidade em regiões cerebrais relevantes para a depressão, como o córtex pré-frontal e a amígdala, o que pode estar associado à melhoria dos sintomas depressivos. Além disso, a cetamina pode ter efeitos rápidos e duradouros, com potencial para ser combinada com outras terapias, como o treinamento cognitivo, para maximizar seus benefícios. No entanto, são necessárias mais pesquisas para compreender melhor os mecanismos exatos pelos quais a cetamina exerce seus efeitos antidepressivos (ZAKI N, et al. 2023).

Em combinação com um antidepressivo, demonstrou melhorar significativamente a qualidade de vida, a funcionalidade e os sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Os pacientes tratados com escetamina relataram maiores melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde, com menos problemas de saúde em várias dimensões, e uma melhora significativa na funcionalidade e incapacidade associada em comparação com aqueles que receberam placebo. Estes resultados destacam o potencial da escetamina como uma opção terapêutica eficaz para pacientes com depressão resistente ao tratamento, mesmo quando outras terapias não foram eficazes (KOPELMAN J, et al. 2023).

A cetamina, combinada com exercícios digitais simples, mostrou efeitos antidepressivos duradouros por até 3 meses em pacientes com depressão. A administração de cetamina seguida de exercícios digitais por 4 dias criou um efeito estatisticamente significativo sobre a depressão, embora não tenha sido sustentado nos meses 4 a 12. Este estudo destaca o potencial da cetamina como uma opção terapêutica eficaz para depressão resistente ao tratamento, especialmente quando combinada com técnicas digitais simples e portáteis. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais para melhorar o tamanho e a durabilidade do efeito antidepressivo (JAMIESON C, et al. 2023).

A demonstração dos efeitos antidepressivos rápidos e pós-rápidos em pacientes com depressão resistente ao tratamento se mostrou eficaz. Estudos mostram que uma única infusão de cetamina aumenta a complexidade neural, medida por LZC e MSE, com efeitos variáveis no tempo. Essas mudanças estão relacionadas a diferentes processos neurais e ao equilíbrio excitatório/inibitório. Embora a complexidade neural não pareça ser diretamente ligada à resposta antidepressiva, sua análise pode fornecer insights sobre os efeitos da cetamina no cérebro. Pesquisas futuras devem explorar estratégias para aumentar o tamanho e a duração dos efeitos antidepressivos da cetamina (PRICE RB, et al. 2023).

Sobre a função neurocognitiva, a cetamina demonstrou melhorar em pacientes com depressão resistente ao tratamento (TRD), incluindo inibição, memória de trabalho e episódica, e velocidade de processamento. Essas melhorias foram observadas tanto em tratamentos únicos quanto em séries, persistindo por várias semanas após o tratamento.

Embora haja uma correlação moderada entre a melhoria na inibição e a resposta antidepressiva, as melhorias na função neurocognitiva foram independentes das melhorias nos sintomas depressivos. O desempenho neurocognitivo inicial também pode ser indicativo do benefício antidepressivo da cetamina (MURPHY N, et al. 2023).

Neste estudo, a cetamina demonstrou eficácia no tratamento da depressão resistente ao tratamento (TRD), especialmente quando combinada com antidepressivos (AD), em comparação com AD isoladamente. Fatores como idade mais jovem, emprego, menos falhas prévias de AD, e melhora na gravidade dos sintomas foram preditores significativos de resposta e remissão. A ausência de sintomas significativos de ansiedade também foi um preditor importante. A escetamina nasal parece proporcionar início rápido e eficácia robusta, destacando-se como uma opção de tratamento promissora para pacientes com TRD, particularmente para aqueles com características específicas (ZAVALIANGOS-PETROPULU A, et al. 2023).

A cetamina intravenosa em idosos com depressão resistente ao tratamento (DRT) e ideação suicida proeminente mostrou-se aceitável e segura, com taxas elevadas de conclusão e raros efeitos adversos. Cerca de 48% dos participantes alcançaram resposta e 24% remissão após 4 semanas de tratamento duas vezes por semana, mantidos durante o tratamento continuado. A função executiva melhorou significativamente sem impacto deletério no desempenho cognitivo. A exposição repetitiva não parece acarretar risco de comprometimento cognitivo. Estes resultados preliminares sugerem que a cetamina intravenosa pode ser um tratamento promissor para a DRT em idosos, mas são necessários estudos maiores e mais longos para confirmar sua eficácia e segurança (OUGHLI HA, et al. 2023).

É importante destacar que, a cetamina, especialmente a escetamina intranasal, mostra promessa no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT) em idosos, com boa tolerabilidade e resultados positivos em função executiva. Em idosos com DRT, a cetamina intravenosa é bem tolerada e segura, levando a melhorias na função executiva e sem comprometimento cognitivo detectável. A dissociação, uma reação adversa comum, é heterogênea e não está diretamente relacionada aos sintomas psicóticos. A dissociação, medida pelo CADSS, varia amplamente e não tem um ponto de corte claro para identificar dissociação significativa. Estudos adicionais são necessários para compreender melhor os efeitos a longo prazo da cetamina e escetamina e para desenvolver critérios mais precisos de dissociação clínica (WILLIAMSON D, et al. 2023).

A escetamina, especialmente em combinação com antidepressivos, mostra eficácia no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT), com melhora significativa nos sintomas depressivos e taxas de resposta e remissão mais altas do que o tratamento apenas com antidepressivos. A irritabilidade, comum em pacientes com DRT, foi associada a uma resposta mais jovem ao diagnóstico de depressão, maior ideação/comportamento suicida e ansiedade. O tratamento com escetamina foi eficaz na redução dos sintomas de irritabilidade, independentemente do nível basal. Mais estudos são necessários para entender melhor os mecanismos e o impacto da escetamina no tratamento da DRT e da irritabilidade (JHA MK, et al. 2022).

O treinamento comportamental automatizado de autoassociação, especialmente quando combinada com a cetamina, demonstrou prolongar os efeitos antidepressivos após uma única infusão, reduzindo significativamente os sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Este estudo destaca a eficácia potencial da cetamina em abrir uma “janela de oportunidade” para intervenções comportamentais, como o treinamento automatizado de autoassociação, que podem proteger contra o retorno da depressão. Apesar das limitações, como a falta de comparação com placebo para o treinamento comportamental, os resultados sugerem uma abordagem promissora para melhorar o tratamento da depressão resistente ao tratamento (PRICE RB, et al. 2022).

Mais observações sobre a eficácia no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT), ao uso de cetamina, especialmente quando combinada com intervenções comportamentais se mostraram promissoras. Estudos mostram que a cetamina pode aliviar rapidamente sintomas como anedonia, tristeza, ansiedade e desesperança em pacientes com DRT. A análise fatorial do Inventário de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) em pacientes com DRT identificou três fatores significativos: sintomas afetivos e anedônicos, ansiedade e sintomas vegetativos, e desesperança. O tratamento com escetamina, um derivado da cetamina, resultou em melhorias significativas em todas as dimensões de sintomas identificadas. Esses resultados apoiam a eficácia da cetamina no tratamento da DRT, sugerindo a necessidade de estudos adicionais (BORENTAIN S, et al. 2022).

Ainda sobre esse aspecto, especialmente em dose subanestésica, demonstrou reduzir rapidamente os pensamentos suicidas e os sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT). Estudos mostram que a cetamina pode alterar a reatividade emocional e a potência eletrofisiológica em áreas cerebrais específicas, como a amígdala-hipocampo e o córtex frontal, associadas ao risco de suicídio. Esses efeitos sugerem que a cetamina pode ter propriedades terapêuticas únicas, independentemente dos tratamentos convencionais, e destaca a necessidade de mais pesquisas para entender melhor seus mecanismos de ação e seu potencial para tratar a depressão (GILBERT JR, et al. 2022).

Também foram observados efeitos antidepressivos rápidos e sustentados em pacientes com depressão resistente ao tratamento (TRD) e transtorno bipolar. Estudos sugerem que a cetamina pode ter um efeito precoce sobre a tristeza, um sintoma comum da depressão, e pode alterar a estrutura fatorial dos sintomas depressivos, o que pode ser diferente do efeito do placebo. Embora não haja diferença estatisticamente significativa nas pontuações totais do MADRS entre a cetamina e o placebo, a análise fatorial revelou diferenças na estrutura fatorial da resposta entre a cetamina e o placebo na fase inicial da intervenção (OHNISHI T, et al. 2022).

A cetamina, especialmente quando administrada como spray nasal combinada com um antidepressivo oral, demonstrou melhorar sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Os resultados sugerem que a cetamina pode ter efeitos positivos em sintomas específicos, como falta de interesse, tristeza, fadiga e autoestima

negativa, em comparação com antidepressivos orais sozinhos. No entanto, a duração do tratamento e a escolha do antidepressivo oral podem influenciar os resultados. Mais estudos são necessários para confirmar esses achados e entender melhor como a cetamina pode ser mais eficaz em diferentes aspectos da depressão (FLODEN L, et al. 2022).

A cetamina, usada como tratamento para TRD, foi estudada em relação à remissão e resposta ao tratamento. O estudo aberto incluiu avaliação de sintomas, número de sessões de tratamento e eventos adversos em pacientes não cegos. Remissão foi definida como pontuação MADRS ≤ 10 persistindo por 2 sessões de tratamento ou 5 dias. Respondedores tiveram uma diminuição de 50% na pontuação MADRS após uma série de tratamento. Os desfechos secundários incluíram recaída e eventos adversos. O estudo também analisou sintomas psicóticos e dissociativos. Resultados não previstos incluíram taxas de remissão em pacientes com depressão psicótica e análises demográficas (EKSTRAND J, et al. 2022).

A administração de cetamina como spray nasal, mostrou melhorias significativas nos sintomas depressivos em adultos com depressão DRT, quando combinada com antidepressivo oral em comparação com antidepressivo oral mais placebo nasal. Essa melhoria foi consistente entre homens e mulheres, embora a diferença de eficácia entre os grupos não tenha sido estatisticamente significativa. A cetamina também demonstrou benefícios independentemente do sexo em relação ao funcionamento do paciente, gravidade da ansiedade e sintomas depressivos. Eventos adversos foram mais comuns em mulheres, particularmente náusea e aumento da pressão arterial em mulheres mais velhas (JONES RR, et al. 2022).

A cetamina e a escetamina não demonstraram alterar significativamente os níveis de BDNF em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Estudos prévios sugerem que as mudanças nos níveis de BDNF após administração desses medicamentos podem ser transitórias e variam amplamente. Não houve associação entre os níveis de BDNF e a resposta ao tratamento, e os níveis mais baixos de BDNF no início do estudo não foram associados à falta de resposta terapêutica. A medição do BDNF no soro foi preferida por sua estabilidade e confiabilidade em comparação com o plasma. Estudos futuros são necessários para entender melhor a relação entre a cetamina, a escetamina e os níveis de BDNF na depressão (CALIMAN-FONTES AT, et al. 2022).

O estudo investigou a eficácia da cetamina (KET) intravenosa em pacientes com depressão resistente ao tratamento, comparando diferentes doses de cetamina com midazolam. A dose de 0,5 mg/kg de KET foi superior em induzir resposta ao tratamento no sétimo dia, mantendo a resposta até o dia 28. O aumento da potência da banda gama do EEG indicou maior excitabilidade cortical após a infusão de KET. A potência alfa do estado de repouso foi suprimida por KET e midazolam, com efeito mais duradouro para midazolam. Estudos adicionais são necessários para confirmar esses resultados e explorar biomarcadores fisiológicos para a resposta ao tratamento com KET (LIJFFIJT M, et al. 2022).

Uma análise demonstrou que a cetamina foi eficaz no tratamento da DRT em pacientes mais velhos e mais jovens. Ambos os grupos apresentaram melhorias semelhantes nos sintomas depressivos e nas medidas de funcionalidade ao longo do

tratamento. A incidência de eventos adversos foi comparável entre os grupos etários, com elevações transitórias na pressão arterial sendo o efeito adverso mais comum. A taxa de quedas foram baixa, possivelmente devido à exclusão de pacientes com alto risco de queda. Estudos controlados e prospectivos adicionais são necessários para confirmar esses resultados (OCHS-ROSS R, et al. 2022).

Este estudo avaliou o uso do spray nasal de escetamina como adjuvante de antidepressivos orais em pacientes japoneses com depressão resistente ao tratamento. Embora tenha havido uma melhora nos sintomas depressivos em todos os grupos, a diferença entre os grupos de escetamina e placebo não foi estatisticamente significativa. Vários fatores podem ter influenciado esse resultado, incluindo diferenças na demografia dos pacientes, expectativas dos pacientes em relação ao tratamento e métodos de avaliação. No entanto, todas as doses de escetamina foram consideradas seguras e bem toleradas. Estudos adicionais são necessários para confirmar a eficácia da escetamina em pacientes japoneses com depressão resistente ao tratamento (TAKAHASHI N, et al. 2021).

A cetamina subanestésica demonstrou efeitos antidepressivos superiores em pacientes com DRT com dor comórbida em comparação com pacientes sem dor. Além disso, pacientes com DRT e dor comórbida apresentaram uma resposta inflamatória elevada antes do tratamento com cetamina, e a cetamina modulou de forma mais eficaz a inflamação nesses pacientes. Esses achados sugerem que a cetamina pode ser especialmente eficaz no tratamento da depressão em pacientes com DRT e comorbidades de dor, possivelmente através de mecanismos anti-inflamatórios distintos dos antidepressivos convencionais (ZHOU Y, et al. 2021).

A escetamina, um tratamento inovador para depressão resistente ao tratamento (DRT), mostrou eficácia significativa em pacientes com DRT e ansiedade comórbida, fornecendo uma opção adicional para um grupo tradicionalmente difícil de tratar. Estudos anteriores indicam que pacientes com depressão e ansiedade comórbida têm uma resposta reduzida aos antidepressivos convencionais, destacando a importância deste achado. Além disso, a escetamina demonstrou taxas mais altas de resposta e remissão em comparação com o tratamento antidepressivo padrão em pacientes com e sem ansiedade comórbida. Os efeitos colaterais foram predominantemente leves a moderados, com poucos pacientes interrompendo o tratamento devido a eventos adversos (DALY EJ, et al. 2021).

A escetamina, um tratamento para DRT, mostrou eficácia em pacientes com falta de resposta precoce a antidepressivos convencionais. Estudos indicam que a continuação do tratamento com escetamina mais um antidepressivo oral pode aumentar a probabilidade de resposta, mesmo após a falta de resposta inicial. Este achado é significativo, pois a DRT é desafiadora de tratar. A escetamina oferece uma opção valiosa para pacientes com DRT, especialmente aqueles que não respondem adequadamente a outras terapias. Contudo, são necessárias mais pesquisas para entender melhor como otimizar o tratamento nesse grupo de pacientes (TURKOZ I, et al. 2021).

Esses estudos destacam a crescente evidência do potencial da cetamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento, com resultados promissores em termos de eficácia, segurança e tolerabilidade. No entanto, é importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente os mecanismos de ação da cetamina, determinar a melhor forma de administração e dose, e avaliar seus efeitos a longo prazo.

CONCLUSÃO

A DRT é um desafio significativo para pacientes e profissionais de saúde, exigindo abordagens terapêuticas inovadoras e eficazes. A cetamina e sua forma enantiomérica, a escetamina, emergiram como tratamentos promissores para a DRT, oferecendo alívio rápido e sustentado dos sintomas depressivos em pacientes que não respondem a outras terapias antidepressivas. Estudos clínicos demonstraram que a escetamina intranasal pode proporcionar alívio rápido e sustentado dos sintomas depressivos em pacientes com DRT, mesmo naqueles que não respondem a outros tratamentos antidepressivos. A eficácia e a segurança da escetamina intranasal foram estabelecidas em vários ensaios clínicos de fase III, resultando em sua aprovação para o tratamento da DRT em vários países. A rápida ação e o perfil de segurança favorável da escetamina a tornam uma opção de tratamento importante para pacientes com DRT. A aplicação de métodos estruturados, como a estrutura Benefício-Risco de Ação (BRAT), na avaliação do perfil benefício-risco da escetamina tem sido crucial para garantir sua segurança e eficácia. Essa abordagem tem sido eficaz na análise do perfil benefício-risco desses tratamentos, orientando as decisões dos reguladores, médicos e pacientes em relação ao uso da escetamina no tratamento da DRT. Além disso, os avanços na compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes aos efeitos antidepressivos da escetamina estão proporcionando insights importantes para o desenvolvimento de novas terapias para a depressão. Estudos em modelos animais sugerem que a escetamina induz marcadores robustos de neuroplasticidade em regiões cerebrais relevantes para a depressão, fornecendo insights importantes sobre o mecanismo de ação da escetamina. A escetamina intranasal representa uma inovação significativa no tratamento da DRT, oferecendo um alívio rápido e sustentado dos sintomas depressivos em pacientes que não respondem a outros tratamentos antidepressivos. A aplicação de métodos estruturados, como a estrutura BRAT, na avaliação do perfil benefício-risco da escetamina tem sido crucial para garantir sua segurança e eficácia. Além disso, os avanços na compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes aos efeitos antidepressivos da escetamina estão proporcionando insights importantes para o desenvolvimento de novas terapias para a depressão. Em conclusão, a cetamina e a escetamina representam avanços significativos no tratamento da DRT, oferecendo esperança para pacientes que não respondem a outras terapias antidepressivas. Com uma compreensão mais profunda de seus mecanismos de ação e um rigoroso processo de avaliação do perfil benefício-risco, esses tratamentos têm o potencial de melhorar significativamente a qualidade de vida de pacientes com DRT e suas famílias.

REFERÊNCIAS

Martin DM, et al. **Cognitive outcomes from the randomised, active-controlled Ketamine for Adult Depression Study (KADS)**. *J Affect Disord*. 2024 May 1;352:163-170.

Glue P, et al. **Ketamine for treatment-resistant major depressive disorder: Double-blind active-controlled crossover study**. *J Psychopharmacol*. 2024 Feb;38(2):162-167.

Loo C, et al. **Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial**. *Br J Psychiatry*. 2023 Dec;223(6):533-541.

Lee W, et al. **Subcutaneous ketamine infusion in palliative patients for major depressive disorder (SKIPMD)-Phase II single-arm open-label feasibility study**. *PLoS One*. 2023 Nov 14;18(11):e0290876.

Yonezawa K, et al. **Factors Associated with Antidepressant Effects of Ketamine: A Reanalysis of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Ketamine for Treatment-Resistant Depression**. *Pharmacopsychiatry*. 2024 Jan;57(1):35-40.

Zaki N, et al. **Long-term safety and maintenance of response with esketamine nasal spray in participants with treatment-resistant depression: interim results of the SUSTAIN-3 study**. *Neuropsychopharmacology*. 2023 Jul;48(8):1225-1233.

Kopelman J, et al. **Rapid neuroplasticity changes and response to intravenous ketamine: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression**. *Transl Psychiatry*. 2023 May 9;13(1):159.

Jamieson C, et al. **Assessment of health-related quality of life and health status in patients with treatment-resistant depression treated with esketamine nasal spray plus an oral antidepressant**. *Health Qual Life Outcomes*. 2023 May 8;21(1):40.

Price RB, et al. **One-Year Outcomes Following Intravenous Ketamine Plus Digital Training Among Patients with Treatment-Resistant Depression: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial**. *JAMA Netw Open*. 2023 May 1;6(5):e2312434.

Murphy N, et al. **Neural complexity EEG biomarkers of rapid and post-rapid ketamine effects in late-life treatment-resistant depression: a randomized control trial**. *Neuropsychopharmacology*. 2023 Oct;48(11):1586-1593.

Zavaliangos-Petropulu A, et al. **Neurocognitive effects of subanesthetic serial ketamine infusions in treatment resistant depression**. *J Affect Disord*. 2023 Jul 15;333:161-171,

Turkoz I et al. **Predictors of response and remission in patients with treatment-resistant depression: A post hoc pooled analysis of two acute trials of esketamine nasal spray**. *Psychiatry Res*. 2023 May;323:115165.

Su TP, et al. **A Randomized, Double-Blind, Midazolam-Controlled Trial of Low-Dose Ketamine Infusion in Patients With Treatment-Resistant Depression and Prominent Suicidal Ideation**. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023 May 31;26(5):331-339.

Oughli HA, et al. **Intravenous Ketamine for Late-Life Treatment-Resistant Depression: A Pilot Study of Tolerability, Safety, Clinical Benefits, and Effect on Cognition**. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023 Mar;31(3):210-221.

Williamson D, et al. **Adverse Events and Measurement of Dissociation After the First Dose of Esketamine in Patients With TRD**. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023 Mar 22;26(3):198-206.

- Jha MK, et al. **Intranasal esketamine effectively treats treatment-resistant depression in adults regardless of baseline irritability.** *J Affect Disord.* 2023 Jan 15;321:153-160.
- Price RB et al. **A Novel, Brief, Fully Automated Intervention to Extend the Antidepressant Effect of a Single Ketamine Infusion: A Randomized Clinical Trial.** *Am J Psychiatry.* 2022 Dec 1;179(12):959-968.
- 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.** *Int J Methods Psychiatr Res.* 2022 Dec;31(4):e1927.
- Gilbert JR, et al. **Magnetoencephalography biomarkers of suicide attempt history and antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression.** *J Affect Disord.* 2022 Sep 1;312:188-197.
- Ohnishi T, et al. **Different symptomatic improvement pattern revealed by factor analysis between placebo response and response to Esketamine in treatment resistant depression.** *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 Aug;76(8):377-383.
- Floden L, et al. **Evaluation of Individual Items of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) in Adults with Treatment-Resistant Depression Treated with Esketamine Nasal Spray Combined with a New Oral Antidepressant.** *CNS Drugs.* 2022 Jun;36(6):649-658
- Ekstrand J, et al. **Racemic Ketamine as an Alternative to Electroconvulsive Therapy for Unipolar Depression: A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Trial (KetECT).** *Int J N20ay* 27;25 (5):339-349.
- Jones RR, et al. **Efficacy and safety of esketamine nasal spray by sex in patients with treatment-resistant depression: findings from short-term randomized, controlled trials.** *Arch Womens Ment Health.* 2022 Apr;25(2):313-326.
- Caliman-Fontes AT, et al. **Brain-derived neurotrophic factor serum levels following ketamine and esketamine intervention for treatment-resistant depression: secondary analysis from a randomized trial.** *Trends Psychiatry Psychother.* 2023;45:e20210298.
- Lijffijt M, et al. **Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: a Bayesian adaptive randomization trial.** *Neuropsychopharmacology.* 2022 Apr;47(5):1088-1095.
- Ochs-Ross R, et al. **Comparison of Long-Term Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Younger Versus Older Patients With Treatment-Resistant Depression: Post-Hoc Analysis of SUSTAIN-2, a Long-Term Open-Label Phase 3 Safety and Efficacy Study.** *Am J Geriatr Psychiatry.* 2022 May;30(5):541-556
- 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.* 2021 Oct 25;21(1):526.
- Zhou Y, et al. **Plasma inflammatory cytokines and treatment-resistant depression with comorbid pain: improvement by ketamine.** *J Neuroinflammation.* 2021 Sep 15;18(1):200.
- Daly EJ, et al. **The effect of esketamine in patients with treatment-resistant depression with and without comorbid anxiety symptoms or disorder.** *Depress Anxiety.* 2021 Nov;38(11):1120-1130.
- Turkoz I, et al. **Treatment Response With Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression Without Evidence of Early Response: A Pooled Post Hoc Analysis of the TRANSFORM Studies.** *J Clin Psychiatry.* 2021 Jul 20;82(4):20m13800.